FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N° 568

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude JACQUILLAT

né le 30 Décembre 1929 à Lyon (Rhône)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SPLENOMEGALIES MYELOIDES

Aspects cliniques et évolutifs

Etude de la moelle osseuse par biopsie

(A propos de soixante observations)

Président: M. Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude JACQUILLAT

né le 30 Décembre 1929 à Lyon (Rhône)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement :

BIBLIOTHEEK LEIDEN

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SPLENOMEGALIES MYELOIDES

Aspects cliniques et évolutifs

Etude de la moelle osseuse par biopsie

(A propos de soixante observations)

Président: M. Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

1er **ASSESSEUR** . . . . . **Jean VERNE**
2e **ASSESSEUR** . . . . . **Gaston CORDIER**

I. — PROFESSEURS

1e CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.

Anatomie	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	GILLOT (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
	ABELANET (R.)
	BUSSER (F.)
	CHOMETTE (G.)
	GOUYGOU (Ch.), m. conf.
	NEZELOFF (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.)
	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	LE MINOR (L.)
	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BADLIEU Et. m. conf.
	BOURILLON (R.)
	CARTIER (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
	GONNARD (P.)
	KRUH (J.)
	JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.)
	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
	SELIGMANN (M.,
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.)
	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.)
	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
	DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch.
	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.)
	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch.
	BLANCHER (G.)
	CORRE-HURST (Mme L.)
	SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch.
	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
	HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	LEVY (J.)
	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	SENEZE (J.)
	SUREAU (C.)
	THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.)
	DUBOIS (A.)
	SARAUX (H.)

MM.

Orthopédie	JUDET (R.)
	MEARY (R.)
	POSTEL (M.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
	PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.)
	LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LEVEQUE (B.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.)
	BERTHAUX (P.)
	BOIVIN (P.)
	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LŒPER (J.)
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CATINAT (J.)
	CHRÉTIEN (J.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	ÉTIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NICK (J.)
	ROYER (P.)
	TOURNEUR (R.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme,

A mes parents,

A mes beaux-parents,

A mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538119_0006

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu me confier le sujet de cette thèse,
et m'a fait l'honneur d'en accepter la présidence.
Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude
et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur agrégé M. BOIRON,

qui m'a apporté l'aide précieuse de son expérience ; qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Y. NAJEAN

qui a toujours témoigné pour moi de la plus grande bienveillance et que je tiens à remercier ici.

A Monsieur le Docteur J. CHOME,

Chef du Laboratoire Central d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Saint-Louis.

sans le concours de qui, je n'aurais pu mener à bien ce travail, qu'il trouve ici, l'expression de ma gratitude.

A mes Maitres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur Agrégé H. BRICAIRE

Monsieur le Docteur G. DECROIX

Monsieur le Professeur A. DOMART

Monsieur le Professeur Agrégé D. FRITEL

Monsieur le Docteur P. GUENIN

Monsieur le Professeur Agrégé L. HARTMANN

Monsieur le Docteur G. LAGRUE

Monsieur le Professeur Agrégé L. MOREAU

Monsieur le Docteur R. PIERON

Monsieur le Professeur Agrégé R. TOURNEUR

Monsieur le Professeur Agrégé R. WOLFROMM

A MES CONFERENCIERS D'ÉXTERNAT ET D'INTERNAT,

Monsieur le Docteur P. BLONDEAU

Monsieur le Docteur J. CHRETIEN

Monsieur le Docteur M. GRIVAUX

Monsieur le Docteur L. PAUWELS

A mes Maitres dans les Hôpitaux,

EXTERNAT :

Monsieur le Docteur S. BLONDIN
Monsieur le Professeur R. FAUVERT
Monsieur le Professeur L. de GENNES
Monsieur le Professeur R. KOURILSKY
Monsieur le Professeur PASTEUR-VALERY-RADOT
Monsieur le Docteur J. MOUSSOIR

EXTERNAT en premier :

Monsieur le Professeur Agrégé H. BROCARD

INTERNAT :

Monsieur le Docteur R. CLAISSE
Monsieur le Professeur R. KOURILSKY
Monsieur le Professeur L. de GENNES
Monsieur le Professeur Agrégé G. RICHET
Monsieur le Professeur P. MILLIEZ
Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN
Monsieur le Professeur J. BERNARD

P L A N

	Pages
Définition historique	2
Malades étudiés Moyens d'études	3
Etiologie	4
Antécédents	9
Splénomégalies myéloïdes en apparence primitives	II
Clinique Hématologie	I3
Biopsies osseuses	I9
Radiographies	27
Isotopes	3I
Evolution et pronostic	43
Formes cliniques	54
Diagnostic	58
Pathogénie et physiopathologie	58
Traitement	62
Conclusions	65

: DEFINITION

La nomenclature de ce syndrome est d'une étonnante richesse, on lui connait plus de quarante noms depuis les descriptions initiales de HEUCK en I878; qui en fait un mode évolutif des leucémies, de WEIL et CLERC en I903 (splénomégalies chroniques avec anémie et myélémie). Ces définitions mirent l'accent, suivant les cas, sur les modifications isolées ou diversement associées de l'hémogramme, de la contexture osseuse ou du splénogramme : Métaplasie myéloïde de la rate à prédominance érythroblastique (Maladies du sang : J. BERNARD p. 277).

Cet état pathologique se caractérise par :

I - Une splénomégalie volumineuse, souvent énorme.

2 - Un nombre variable de globules rouges dans le sang périphérique. Polyglobulie marquée parfois, normoglobulie ou anémie profonde souvent : tels sont les tableaux possibles au début de la maladie. Mais, plus que ces variations numériques, le désordre érythrocytaire essentiel est l'importante altération de taille, de forme et de couleur des hématies.

3 - Leucocytose habituelle, légère ou assez forte (mais alors moins marquée d'emblée que dans la leucémie myéloïde chronique), surtout la présence dans le sang périphérique de granulocytes jeunes, métamyélocytes et myélocytes en pourcentage modéré ; mais il est exceptionnel que cette myélémie soit absente.

4 - Le chiffre des plaquettes est variable, normal, ailleurs et et c'est souvent le cas, abaissé ou augmenté. Surtout ces plaquettes sont souvent altérées dans leur forme et leur taille.

5 - Myélogramme riche ou pauvre mais difficile à obtenir car l'os es dur, même au début de l'évolution, alors même qu'il ne semble pas encore exister d'anomalies radiologiques osseuses.

6 - La ponction splénique apporte la preuve de la métaplasie érythromyéloïde.

7 - La biopsie osseuse enfin précise parfaitement l'état de la moelle, très riche et hyperactive au début de l'évolution, s'appauvrissant progressivement, pour devenir fibreuse. Il est rare que la biopsie osseuse ne montre pas l'augmentation relative très importante du nombre des mégacaryocytes : c'est là le fait qui nous a paru essentiel. Aussi la biopsie osseuse centrera cette étude et nous en développerons la technique.

8 - Les lésions radiologiques du squelette (ostéosclérose) enfin sont d'autant plus fréquentes que la maladie est plus évoluée. Elles nous ont paru moins constantes et moins univoques qu'il n'est classique de le dire.

MALADIES ETUDIES.

Soixante malades vus dans le service du Professeur Jean BERNARD de 1957 à 1961 pour une affection hématologique et considérés cliniquement comme des splénomégalies myéloïdes.

MOYENS D'ETUDE

Certes les deux explorations de base de l'hématologie, hémogramme, médullogramme, orientèrent le diagnostic, mais la ponction splénique en montrant la métaplasie érythromyéloïde le confirma.

La biopsie osseuse au trocart fut faite chez les malades hospitalisés ; elle permit d'abord de préciser l'état de la moelle, riche ou pauvre, alors que le médullogramme est le plus souvent pauvre. Elle permit ensuite de confronter les différents éléments cliniques et radiologiques, enfin et surtout de classer schématiquement en trois stades l'évolution des splénomégalies myéloïdes permettant donc une plus juste approximation pronostique, étant un guide plus sûr à la thérapeutique.

ETIOLOGIE

Le plus souvent aucune étiologie ne parait directement responsable de l'affection. Il faut cependant isolés parmi les soixante observations :

I - La maladie de Vaquez

Les splénomégalies myéloïdes apparaissant comme mode évolutif d'une maladie de Vaquez connue et traitée (obs. I, 2, 3, 4) ; nous en reparlerons.

2 - Les cancers

Les splénomégalies myéloïdes symptomatiques de l'ostéose néoplasique diffuse sont connues ; il faut cependant noter que :

a - L'une de nos malades DUB.... Marie (obs. 5) n'a vu apparaitre le tableau clinique et hématologique de son hémopathie que deux ans après l'amputation du sein pour épithélioma et irradiation axillaire (et l'évolution en a alors été rapide).

b - L'autre, DAV.... Tatiana (obs. 6) a été remarquable par l'aspect initial de splénomégalie myéloïde commune avec moelle fibreuse, la constatation d'altérations osseuses du crâne évoquant la métastase cancéreuse, la découverte d'adénopathies axillaires que la biopsie montra être le siège de métastases épithéliales, enfin et seulement

alors la découverte d'un petit nodule mammaire épithéliomateux ; enfin son évolution aboutissant en un an à la mort dans tableau anémique et hémolytique, sans autre extériorisation clinique ou anatomique de métastase.

c - Enfin il faut insister sur l'observation d'une malade de 7I ans, CAR... Jeanne (obs. 60), qui quatre ans une amputation du sein pour cancer, a vu se développer un tableau clinique et hématologique de splénomégalie myéloïde confirmée par biopsie osseuse alors même que les clichés du squelette ne montraient pas l'existence de métastases osseuses évidentes. La maladie évolue depuis plus de deux ans, les modifications de l'hémogramme sont toujours sans grand changement : anémie discrète, leucocytose assez forte oscillant entre 20 et 80 000, myélémie (7 %). Il n'est toujours pas apparu de métastase osseuse clinique et radiologique. Etant donné la lenteur d'évolution habituelle des cancers à cet âge (la malade a 7I ans), on peut vraisemblablement attribuer cette étiologie au syndrome hématologique.

d - Pour clore le chapitre des cancers responsables d'une splénomégalie myéloïde authentique nous remarquerons que :

- Ces trois observations sont secondaires à des épithéliomas du sein.

- Les cinquante trois autres malades ont été; dans la mesure du possible, explorés à la recherche de cette étiologie néoplasique : lavement baryté (28 fois), estomac (24 explorations) urographie intraveineuse (36 fois), ce qui ne nous a permis que de mettre en évidence deux diverticuloses coliques, une hernie hiatale, des reins refoulés par la splénomégalie mais jamais de cancers.

3 - Les causes toxiques

Elles sont classiques, de nombreux poisons, tétrachlorure de carbone,

mercure, aniline, acide nitrique, nitrates, arsenic ont été suspectés à travers les observations de la littérature.

Expérimentalement le goudron (Jean Bernard), la saponine, certains stéroïdes et des vitamines (A, D, C,) ont pu provoquer des réactions hématologiques voisines.

Il semble qu'il faille faire une place importante en clinique à certains toxiques dépresseurs de l'activité médullaire, au premier rang desquels il faut placer le benzène. FIRKET et SOUZA, CAMPOS, P.E. WEIL avaient signalé cette étiologie. De nombreux auteurs y ont insisté depuis. Nous l'avons retrouvé trois fois sans certitude absolue.

Obs. I2, JOS... Georges a travaillé dans l'industrie du caoutchouc au contact du benzène pendant quatre ans, mais le malade était surveillé hématologiquement et avait cessé depuis six ans toute activité lorsque la splénomégalie myéloïde est apparue.

Obs. 37, CHA.... Raymond, malade de I9 ans, présente la splénomégalie myéloïde la plus typique, travaillait comme chaudronnier au contact d'hydrocarbures benzèniques depuis deux ans lorsque la maladie est apparue au décours d'une fièvre typhoïde.

Obs. 4, FIL.... André (50 ans). Mais il s'agit d'une maladie de Vaquez découverte il y a dix-huit ans chez un sujet qui travaillait au contact du benzol depuis l'âge de vingt ans.

4 - Radiothérapie

Plus que les toxiques, il faut noter que la radiothérapie a été retrouvée dans les antécédents de certains de nos malades :

- (Obs. 32) EBE..... François, radiothérapie en I95I sur les parathyroïdes (700 r) pour exostoses récidivantes des mains (?). En I958, soit sept ans, après, apparition d'une splénomégalie myéloïde.

- (Obs. 9) LEF... Philomène, radiothérapie cervicale en I94I et I953 pour névrite cervico-brachiale droite. Apparition en I960, soit sept ans après, d'une splénomégalie myéloïde à évolution subaiguë.

- (Obs. 48), DUH..... François, en I946 radiothérapie sur le fémur après hématome non résorbé. En I958, soit douze ans après, splénomégalie myéloïde.

- (Obs. 54), HOE.... Alice, fibrome en I930 traité à plusieurs reprises par de la radiothérapie. En I960, soit après trente ans, découverte d'une splénomégalie myéloïde typique.

- (Obs. 5), DUB.... Maris, en I955, après ablation du sein 3 000 r ; splénomégalie myéloïde. En I957.

Peut-être peut-on également faire rentrer dans ce cadre les observations de maladie de Vaquez.

- (Obs. I), BRE..... Eloi, I952-I959 huit séries de radiothérapie sur les os longs, une série sur la rate. Août I959, 6 mc de P 32. I960, apparition d'une splénomégalie myéloïde.

- (Obs. 2), OST.... Léon, I950 dix à quinze séances de radiothérapie splénique. I953, 6 mc de P32. I960, splénomégalie myéloïde.

- (Obs. 3), FOL.... Victor, I957, I960, 48 mc de P32 pour une maladie de Vaquez résistante au traitement. I96I, splénomégalie myéloïde.

- (Obs. 4) FIL.... André, I943-I958, 2400 r sur la rate et les os plats, phényls-hydrazine à petites doses. En I958, anémie et splénomégalie myéloïde.

5 - Les causes infectieuses

A - Là encore de multiples germes ont été retrouvés et incriminés.

Pour notre part, nous ne ferons que signaler la découverte d'une splénomégalie myéloïde après une fièvre typhoïde (traitée par le chloramphénicol) devant la persistance de la splénomégalie (obs. 37). Au décours d'une maladie d'Osler (obs. 42), chez une malade de 35 ans, ayant une communication interventriculaire connue, la persistance de la splénomégalie a fait suspecter la splénomégalie myéloïde qui n'a été affirmée que deux ans plus tard.

B - Par contre, nous insisterons sur la fréquence relative du paludisme dans les antécédents de nos malades et accessoirement de l'amibiase :

- (Obs. IO). Paludisme en I943 au Sénégal, découverte d'anomalies importantes de la formule blanche en I947, soit quatre ans après les premières crises.

- (Obs. I3). Plusieurs crises au Maroc à l'âge de 2I ans. Splénomégalie myéloïde à 68 ans (?).

- (Obs. 35). Plusieurs crises quatre et deux ans avant l'apparition de la maladie.

- (Obs. 44). Paludisme et amibiase anciens.

- (Obs. 45). Paludisme et amibiase anciens.

- (Obs. 55)

- (Obs. 2I). Amibiase apparue trois ans après le diagnostic de splénomégalie myéloïde.

Notons enfin, et nous en reparlerons, la fréquence des séjours autour du bassin méditerranéen et plus particulièrement en Afrique du Nord du nombre de nos malades (outre les observations IO, 35, 55, I3, 44, 45 déjà citées, 28, 50, 5I, 54).

C - Signalons des suppurations otitiques chroniques :

- (Obs. I2). Mastoïdite et trois interventions.

- (Obs. 33). Suppuration chronique de l'oreille gauche depuis I9I4.

- (Obs. 34). Otites à répétition.

D - Enfin si la tuberculose est une étiologie classique des splénomégalies myéloïdes, nous ne l'avons retrouvée que comme complication d'une thérapeutique corticoïde, miliaire (obs. 7), péritonite tuberculeuse (obs. 3I), l'une et l'autre réagissant bien au traitement. Par contre chez l'un de nos malades (obs. 33), une tuberculose splénique est une étiologie possible de l'affection (polynucléaires altérés à la ponction splénique, cuti phlycténulaire, effet favorable sur la fièvre et l'état général de l'INH et de la streptomycine ?).

ANTECEDENTS

I - Si un ulcère gastrique ou duodénal a été retrouvé dans les antécédents éloignés de quatre de nos malades (8 p I00), (Obs. I6, 22, 35, 53), nous n'avons pu en faire la preuve.

2 - Par contre, nous avons noté des manifestations fonctionnelles se rapprochant de celles retrouvées au cours du syndrome de SJOGREN, bouche sèche, oeil sec, ou brûlures buccales liées à des érosions paroxystiques ou à des aphtes récidivants :

- Obs. 6 : Sjoren mais également cancer du sein.
- Obs. 34 : Sécheresse buccale ancienne et persistante.
- Obs. 39 : Sécheresse buccale et érosions paroxystiques depuis dix ans.

- Obs. 54 : Sécheresse buccale et aphtes.
- Obs. 43 : Lésions véruqueuses linguales depuis dix ans.

Sur les cinquante observations de splénomégalie myéloïdes primitives ces cinq observations représentent IO p IOO, ce qui n'est pas sans valeur lorsque l'on sait qu'un certain nombre de nos malades n'ont été vus qu'une fois en consultation et que l'interrogatoire à la recherche des antécédents n'a guère été fouillé.

Peut-être peut-on rattacher encore les observation 22 et 32, où l'on a noté un psoriasis récidivant pendant de très nombreuses années.

3 - Une splénomégalie myéloïde a été découverte peu après un traumatisme sur le flanc gauche (obs. 25) chez un homme de 42 ans, splénomégalie très modérée, trois travers de doigts, ayant régressé presque complètement en quatre ans, alors que la numération et la formule sanguine sont revenues normales. Par contre la biopsie osseuse faite au début de la maladie était caractéristique.

Sur soixante observations étudiées, il faut donc noter ;

I - Une seule (obs. 7), dont le diagnostic a été longtemps hésitant, s'est révélée être une leucémie myéloïde chronique à l'autopsie.

2 - Quatre malades sont secondaires à une maladie de Vaquez, (obs. I à 4)

3 - Trois furent secondaires à un cancer du sein, (obs. 5, 6 et 60).

4 - Une se révéla être un histiosarcome de la rate.

5 - Une a une allure d'emblée aiguë, (obs. 9).

SPLENOMEGALIES MYELOIDES EN APPARENCE PRIMITIVES

Nous étudierons donc d'abord les aspects cliniques, hématologiques et anatomiques de cinquante observations de splénomégalie myéloïde en apparence primitives, (obs. I0 à 59).

I - Le sexe ne semble pas jouer un rôle très manifeste, cependant l'on peut noter une certaine prédominance masculine, 56 p I00 (28 hommes - 22 femmes).

2 - L'âge :

		Hommes	Femmes
I0 à 20 ans	I (I9 ans)	I	
2I à 30 ans	I	I	
3I à 40 ans	7	3	4
4I à 50 ans	9	5	4
5I à 60 ans	I6	7	9
6I à 70 ans	I3	9	4
70 ans	3	2	I

L'âge de nos malades va de I9 ans à 78 ans ; rare avant 30 ans (4 P I00), surtout fréquente entre 50 à 70 ans (64 p I00), possible encore plus tard (78 ans, obs. 58).

3 - Race et ethnie

- Israélites, 7/50, I4 p I00.
- Bassin Méditerranéen : I turc (obs. 50).
  4 originaires d'Afrique du Nord (obs. 28, 5I, 54, 55).
- 2 Basques (obs. 30 et 59).

I - Début de la splénomégalie myéloïde. Circonstances de découverte.

Les altérations des organes hématopoïétiques précèdent celles du sang, mais on est très mal renseigné sur le mode d'apparition, la nature, l'extension de ces premières altérations.

Le début des modifications sanguines est inconnu.

Début clinique habituel : asthénie, amaigrissement surtout précèdent l'apparition de pesanteur de l'hypochondre gauche, qui fait découvrir la splénomégalie. Le plus souvent celle-ci est déjà importante, quoique moindre que dans les leucémies myéloïdes chroniques. Soulignons d'emblée l'importance de l'amaigrissement très rapide dans les quelques mois qui précèdent la découverte de la splénomégalie, (amaigrissement qui peut atteindre 5 à I0 kg).

Dans quelques cas cependant, des phénomènes hémorragiques ont précédé de plusieurs mois, parfois années, le début des troubles cliniques, gingivorragies, épistaxis, métrorragies ; leur peu de gravité n'avait pas alarmé outre mesure le malade et aucun contrôle hématologique ne fut alors fait. Par contre, des manifestations cliniques de l'anémie (pâleur, dyspnée, syncopes, douleurs angineuses) ont conduit six fois au diagnostic hématologique (obs. 58, 22, 49, 30, 36, 44).

Signalons enfin que deux malades (obs. I7 et I8) ont été splénectomisés, l'un (obs. I7) devant des hématémèses importantes et à répétition, l'autre (obs. I8) devant un tableau d'infarctus splénique grave ayant ouvert la scène clinique (observation publiée, Montpellier Médical, T. LVIII n° 2, p. II6, G. GIRAUD, H. LATOUR, P. PUECH, P. IZARN, G. OLIVIER, L. SIMON. Thrombocythémie hémorragique après splénectomie pour splénomégalie myéloïde).

2 - L'examen clinique retrouve :

A - Une splénomégalie d'emblée très importante :

- Rate véritablement tumorale (I4 fois sur 50), atteignant la fosse iliaque gauche et le pubis.
- Rate très volumineuse, dépassant l'ombilic en bas, débordant la ligne médiane en dedans (2I fois).
- Par contre, les splénomégalies modérées, débordant de deux à trois travers de doigts le rebord costal, sont assez rares (5 fois).
- Enfin, I0 fois, la splénomégalie était modérée mais nette (une main).

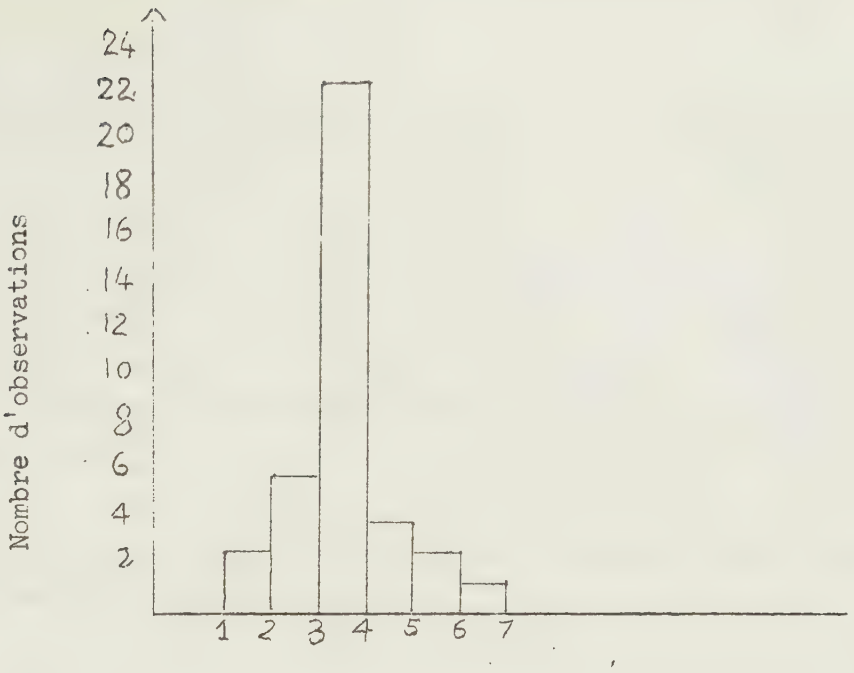
B - L'hépatomégalie existe dans la moitié au moins des observations et alors d'autant plus importante que la maladie est plus évoluée. Une ponction biopsie du foie a été faite chez un malade et a objectivé la métaplasie érythromyéloïde (obs. 49). Elle peut apparaitre après splénectomie : dans un cas (obs. I8), paradoxalement absente chez l'autre splénectomisé (obs.I7). Elle peut s'accompagner d'ictère, révélateur chez un malade (obs. I9).

C - Il n'est pas rare (I0 observations) de noter de petites adénopathies inguinales et axillaires banales comme le révéla à plusieurs reprises la ponction.

D - Les manifestations osseuses sont absentes cliniquement chez tous nos malades ; elles n'en gardent pas moins un grand intérêt à la ponction médullaire et à la radiographie.

3 - Le sang périphérique

a - Les globules rouges. L'anémie existe dans la majorité des cas, 37 cas sur 50 (75 p I00), le plus souvent autour de 3 500 000. Dans un petit nombre de cas (3 sur 50), (obs. I8, splénectomisé, obs. 35 et 40), il existe une polyglobulie. Enfin chez dix malades, le nombre des globules rouges, au stade initial de leur splénomégalie myéloïde avaient une numération de globules rouges normale comprise entre quatre et cinq millions par mm3. Le nombre des globules rouges dans la numération initiale nous a paru présenter un certain intérêt pronostic, nous en reparlerons.



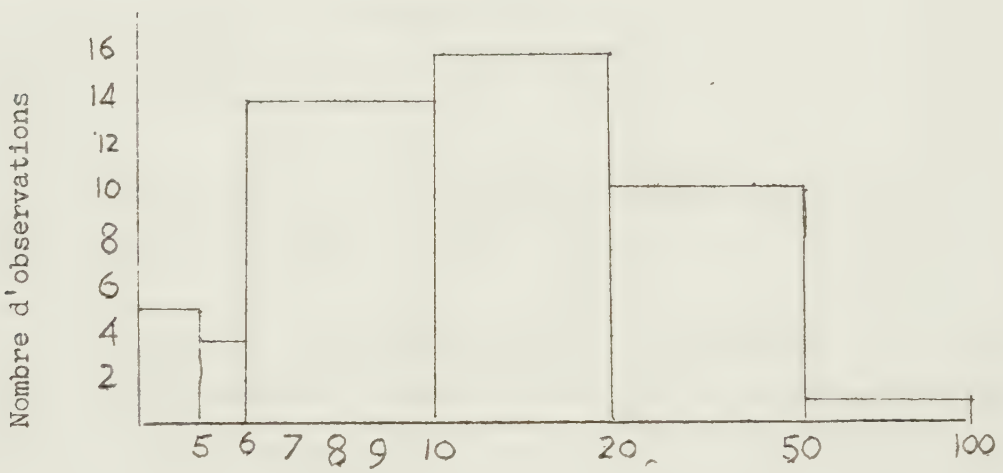
La valeur globulaire, que nous n'avons pas reproduite sur nos tableaux, est le plus souvent normale ou très peu abaissée, (0,9).

Par contre, les importantes altérations de la taille, de la forme, de la couleur des érythrocytes est le désordre essentiel des globules rouges, ne manquant que trois fois complètement sur les cinquante observations et ce seulement lors des toutes premières numérations (forte anisocytose : hématies de 4 à I2 μ, forte polychromatophilie, avec présence d'hématies irrégulières, fragmentées, présence d'anneaux de Cabot, de corps de Jolly). Toutes anomalies qui surviennent le plus souvent cependant chez un malade assez anémique, et qui sont associées presque toujours (tableau I).

L'érythroblastémie modérée le plus souvent nous a paru être moins constante qu'il n'est classique de le dire. Nous ne l'avons retrouvée que dans la moitié des cas de splénomégalie myéloïde, du moins au début lors de la première numération faite dans le service du Professeur Jean BERNARD, vingt quatre fois entre 2 et I0 p I00, une seule fois importante 28 p I00 (obs. 4I). Ces érythroblastes sont presqu'exclusivement des normoblastes acidophiles à noyau pycnotique (sauf obs. I3, 6 basophiles).

Quant à l'étude de l'hémolyse par les tests habituels (subictère, hyperbilirubinémie indirecte élevée, abaissement de la résistance globulaire), elle est peu convaincante. La réticulocytose élevée n'est que de peu de valeur chez des malades anémiques au long cours, même si elle est retrouvée élevée (rarement plus de 6 p I00 pour un peu moins de 3 000 000 de globules rouges). La preuve d'une destruction exagérée des globules rouges étant fournie par l'étude isotopique ; nous en reparlerons.

b - Les globules blancs. La modification leucocytaire la plus habituelle est une leucocytose modérée.



Globules blancs en milliers

De I0 à 20 000	I6 obs./ 50 observations
Plus de I0 000	28 obs./ 50 observations

Le nombre initial des globules blancs nous a paru présenter un certain intérêt pronostic ; nous en reparlerons.

A cette leucocytose s'associe une légère polynucléose (75 à 80 p I00 de polynucléaires neutrophiles).

Nous avons essayé sur les numérations initiales de rechercher une éosinophilie ou une basophilie. Celles-ci existent jamais très importantes et sans rapport avec les antécédents parasitaires ou radio-

thérapiques. Ils ne semblent pas non plus présenter un quelconque intérêt pronostic.

Les lymphocytes et les monocytes sont aussi le plus souvent conservés ou augmentés en chiffre absolu, leur pourcentage dans la formule ne nous a pas paru présenter de modifications significatives.

Par contre, dès le premier examen hématologique, il est très rare que la myélémie soit absente (absente deux fois : obs. 35 et 59). Elle ne manque chez aucun de nos malades au cours de l'évolution. Elle est d'ailleurs modérée ne dépassant que rarement 30 p. I00, le plus souvent autour de I0 p. I00 : métamyélocytes neutrophiles constamment, myélocytes neutrophiles presque toujours, plus rarement dans le sang périphérique des promyélocytes.

Quant aux myéloblastes, ils sont rares et retrouvés dans les splénomégalies myéloïdes évoluées.

c - Les plaquettes sont dans plus de la moitié des cas en nombre normal, 200 à 350 000 par mm3 (29 observations). Elles peuvent être abaissées (six fois inférieures à 200 000 par mm3), ou plus souvent augmentées (quinze fois), atteignant I 800 000 chez une de nos malades (obs. 38). Les altérations de la forme, de la taille des plaquettes, la présence de plaquettes géantes sont fréquentes (dans 50 p I00 des cas environ). La présence de quelques mégacaryocytes dans le sang est exceptionnelle, du moins avec les techniques habituelles de recherche. Par contre ils sont souvent retrouvés avec des techniques spéciales d'enrichissement.

Il n'y a pas de corrélation étroite entre le chiffre des plaquettes et les manifestations hémorragiques.

d - Bilan de la coagulation. Les chiffres du fibrinogène sanguin, de la prothrombine sont le plus souvent dans les limites de la normale. Par contre, le test de Biggs plaquettaire est le plus souvent perturbé, témoin de la thrombopathie.

e - L'électrophorèse n'a pas mis en évidence d'anomalies des globulines chez trente malades. Par contre six fois des anomalies électrophorétiques ont été constatées, le plus souvent hyper-gamma-globulinémie (quatre fois), augmentation des béta une fois, diminution des alpha 2 globulines une fois. Il faut noter que les modifications sont sans rapport avec l'aspect radiologique, et si nous avons assez souvent noté des géodes osseuses crâniennes, celles-ci ne comportaient aucune anomalie de l'équilibre globulinique du sérum (immuno-électrophorèse normale vérifiée à plusieurs reprises).

f - L'uricémie de ces malades est souvent augmentée à la manière de ce qui se passe dans les leucémies myéloïdes.

Ainsi, ce sont essentiellement des altérations qualitatives de l'hémogramme, anomalies de forme et d'affinité tinctoriale des hématies, présence sur la lame d'érythroblastes, de granulocytes immatures qui permettront de soupçonner la nature érythromyéloïde de la splénomégalie.

4 - Cytologie d'organes

a - Le myélogramme : la moelle par la ponction osseuse sternale ou iliaque est difficile à obtenir ; la consistance osseuse est en effet souvent très dure et nous l'avons notée dans plus des deux tiers des cas (3I fois sur 47). Chez sept malades elle fut extrêmement difficile et nécessita plusieurs essais. Cette dureté de l'os n'est pas un argument en faveur de la pauvreté ou de la richesse médullaire, mais par contre est déjà un élément d'orientation diagnostique. Il n'en est pas de même de la richesse cellulaire plus ou moins grande du frottis obtenu. En effet si dans plus de deux tiers des cas la moelle parait pauvre à la ponction simple, et cela ne préjuge pas des résultats histologiques comme nous le verrons à la biopsie osseuse, dans près d'un quart des cas la ponction a révélé une moelle riche.

La formule médullaire oscille autour de la normale (et ce lors des

premiers examens faits lors de la découverte de la maladie, érythroblastes entre I0 p I00 et 35 p I00 (moyenne 26 p I00). Les mégacaryocytes sont parfois légèrement augmentés.

Il existe de grandes variations d'un point à l'autre du squelette (moelle sternale sans éléments, moelle iliaque normale ou même riche avec grande quantité d'érythroblastes). Il existe surtout un appauvrissement progressif de la moelle au cours de l'évolution, (hypoplasie extrême ou aplasie terminale).

Ainsi ce paradoxal contraste entre l'importance de la splénomégalie et la discrétion, voire l'absence, de lésion à la ponction médullaire est un argument d'orientation de valeur.

b - Aussi le splénogramme fournit-il la preuve de la métaplasie érythromyéloïde. Sur 48 malades (deux splénectomisés) 35 splénogrammes furent faits : ils montrèrent dans l'ensemble une augmentation de la série granuleuse, surtout l'existence d'érythroblastes dans des proportions très notables puisque dans deux tiers des cas le rapport E/Gr est supérieur à I.

La myélocytose est modérée (métamyélocytes, myélocytes, promyélocytes mais aussi myéloblastes) autour de 5 à I5 p I00.

Les mégacaryocytes sont parfois abondants.

Les lymphomonocytes sont présents en pourcentage non négligeable (I4 fois plus de 30 p I00).

c - L'hépatogramme n'a jamais été fait à nos malades. Par contre si une biopsie hépatique faite chez un malade ictérique a permis le diagnostic de splénomégalie myéloïde - (obs. 49), l'autre n'a montré que des lésions d'hépatite discrète (obs. 33).

5 - L'étude immuno-hématologique

comprenant la batterie des tests classiques à la recherche d'anticorps anti-hématies, anti-plaquettaires, anti-leucocytes a toujours été négative dans les splénomégalies myéloïdes. Et presque tous nos malades ont été explorés.

BIOPSIES OSSEUSES

La biopsie osseuse dans la splénomégalie myéloïde nous a paru fournir les renseignements les plus intéressants, elle revêt en effet des aspects assez différents selon les cas et, semble-t-il, selon le degré d'ancienneté de la maladie. Aussi en avons-nous largement développé la technique et nous remercions Monsieur CHOME d'avoir non seulement interprété les lames mais également d'avoir largement participé à cette mise au point.

Après avoir vérifié l'absence de syndrome hémorragique, nous avons pu soumettre quarante de nos cinquante splénomégalies myéloïdes primitives à cet examen ; chez trois d'entre eux (obs. 22, 29, 4I), le fragment médullaire fut insuffisant pour être interprétable. Chez quatre malades, il put être répété au cours de l'évolution (obs. I0,II,34, 38). Chez deux malades enfin l'étude anatomo-pathologique a été complétée lors de l'autopsie (obs. I0,II). Ainsi quarante trois fragments médullaires furent analysés dans les splénomégalies myéloïdes primitives. Nous en comparerons les résultats avec ceux obtenus dans les splénomégalies myéloïdes secondaires ou neuf fragments osseux furent examinés chez sept malades.

Précautions à prendre

Ce sont essentiellement les précautions qu'il convient de prendre pour toutes les biopsies de moelle osseuse. En particulier :

I - Siège du prélèvement : l'épine iliaque antéro-supérieure de préférence à la moelle sternale. Le prélèvement est plus riche et habituellement plus facile à prélever et mieux supporté.

2 - Enlever l'opercule cortical de la carotte enlevée au trocart de Waitz. De cette manière une technique spéciale de décalcification ne sera pas nécessaire. Les décalcifications dans les milieux acides ne sont pas favorables à la préservation des cellules fragiles et encore moins favorables à une coloration fine.

3 - Utiliser le liquide de Bouin ordinaire pour fixateur. Le liquide qui pénètre facilement les petits fragments suffit dans la quasi totalité des cas à assurer la décalcification des spicules osseux médullaires et permet ainsi des coupes dans les meilleures conditions techniques. En particulier les colorations sont aussi parfaites que pour n'importe quel autre tissu non osseux.

Les différents éléments de la moelle

L'étude analytique des différents constituants de la moelle portera essentiellement sur :

- les spicules osseux,
- les cellules graisseuses
- les vaisseaux et le tissu conjonctif qui les entoure,
- les mégacaryocytes,
- les éléments granuleux,
- les éléments jeunes blastiques.

Les érythroblastes seront le plus souvent difficiles à voir sur une coupe. Ou bien ils sont matures et leur petite taille les fera masquer par ces autres éléments, ou bien ils seront jeunes et ils se confondront avec les autres blastes que l'étude histologique ne met pas en évidence comme les frottis et les colorations cytologiques.

Des colorations spéciales pourront être utilisées mais ce sera surtout dans un but de recherche car dans la pratique courante une coloration trichromique de Masson à l'érythrosine éosine safran suffira dans la plupart des cas. Les colorations peuvent être essentiellement :

- l'imprégnation argentique de la réticuline par la méthode de Vilder,
- vert de méthyl-pyronine pour l'étude des noyaux des plasmocytes,
- plus rarement une congélation (après fixation au formol et décalcification) pour colorer les graisses. Il faut pour cela que le diagnostic ait été orienté vers cette recherche de manière à ce que le fixateur employé ait été le formol au lieu du bouin et que le fragment ait été décalcifié.

I - Les spicules osseux. Ou bien ils sont normaux en nombre, leur épaisseur est régulière et leurs contours sont nets et bien dessinés. Leur osséine est pâle mais régulière. Ils contiennent des ostéocytes de petite taille mais bien dessinés. Habituellement les ostéoblastes sont rares. Il n'y a pas d'ostéoclastes.

En dehors de cet aspect normal des spicules peuvent être déchiquetés sur leurs bords. L'osséine est anormalement pâle, parfois les signes d'ostéolyse sont évidents et beaucoup plus marqués pouvant aboutir à ne laisser que quelques petits ilôts osseux complètement isolés dans la sclérose.

2 - Les cellules graisseuses. A l'état normal elles occupent une place importante dans le tissu médullaire mais ces modifications des lipocytes sont uniquement quantitatives. On ne trouve jamais de modification de structure de ces cellules qui, aux colorations habituelles, ne se manifestent que par une vaste vacuole vidée de son contenu graisseux par le toluène de la technique. Un fin réseau marque les limites cytoplasmiques où un petit renforcement foncé représente le noyau.

Les cellules graisseuses laissent la place aux autres éléments nobles ou fibreux lorsqu'une hyperplasie de l'un ou l'autre type apparait.

3 - Les vaisseaux. Souvent on les voit mal ou même pas du tout. C'est dans les moelles pauvres en éléments ronds qu'on les voit le mieux car ils contrastent sur un fond fibreux dans l'ostéo-myélosclérose ou sur le fin réseau des cellules graisseuses. Dans les moelles riches les vaisseaux sont masqués d'autant plus facilement que normalement leur atmosphère conjonctive est grêle et peu marquée.

Lorsqu'au contraire la moelle devient scléreuse le tissu conjonctif qui entoure les vaisseaux, s'épaissit, se densifie, se charge de collagène et les vaisseaux deviennent apparents.

4 - Les mégacaryocytes. Par leur taille, leurs noyaux assez caractéristiques ce sont les cellules les plus faciles à reconnaitre au microscope pour l'histologiste qui ne dispose pas de techniques aussi fines que celles que le cytologiste a à sa disposition.

Ils peuvent varier en nombre absolu sans que leur proportion soit modifiée par rapport aux autres éléments cellulaires nobles de la moelle.

Au contraire ils peuvent être en proportion anormalement élevée partout ou dans des champs déterminés. Cette élévation du nombre relatif est un élément capital de l'examen histologique de la moelle dans la splénomégalie myéloïde.

Parfois les mégacaryocytes sont modifiés dans leur forme ce qui est difficile à apprécier tant leur polymorphisme est grand. Ils peuvent être plus petits à cytoplasme foncé, avec des noyaux presque noirs. On ne devra pas les confondre avec des histiocytes dystrophiques ou même des cellules de Sternberg au sein d'une plage de fibrose de maladie de Hodgkin, au demeurant assez rare.

5 - Les éléments granuleux. Pour l'histologiste il ne s'agit pas de faire, avec des moyens qui ne sont pas faits pour ça, une étude détaillée du cytoplasme et du noyau de chaque cellule. Apparaitront facilement : les

polynucléaires et les métamyélocytes et tout particulièrement les éosinophiles dont les grains rouges sont très nets sur les coupes, les promyélocytes qui sur coupe ont un noyau foncé excentré dans un cytoplasme assez abondant rouge foncé et de forme triangulaire ou polyédrique. On les distingue très nettement des plasmocytes.

Ces éléments "granuleux" sont importants dans leur nombre et leur distribution homogène ou en "paquets".

6 - Les blastes. Pour l'histologiste, il ne peut être question sur une coupe de faire une discrimination entre ces cellules rondes dont seul le noyau est visible. Noyau rond dont le réseau intime apparait à peine et dont il n'est pas question de compter les "nucléoles". L'abondance de ces éléments traduit une fertilité plus ou moins grande de la moelle. Leur distribution en petits ilôts blastiques est caractéristique.

La moelle dans la splénomégalie myéloïde

Nous avons isolé arbitrairement trois schémas de la moelle dans cette affection :

- Le type I concerne une moelle riche dans laquelle les spicules osseux sont sensiblement normaux, les cellules graisseuses disparaissent plus ou moins complètement repoussées par une richesse cellulaire très abondante. On ne trouve aucune fibrose et les vaisseaux sont à peine visibles masqués par les éléments granuleux.

Les cellules granuleuses sont très abondantes mais ceci est fondamental tous les types d'éléments sont présents réalisant le polymorphisme cellulaire habituel. Il n'y a pas prolifération uniquement blastique ou même presque exclusivement sur une lignée unique de cellules faisant évoquer une leucose, on est en même temps frappé par l'augmentation absolue très nette des mégacaryocytes qui se distribuent en amas disséminés. En même temps on remarque que leur proportion relative est élevée.

- Le type II concerne une moelle riche de cellules dans laquelle les spicules osseux sont plus petits parfois même légèrement morcelés, ce qui témoigne d'une certaine ostéolyse, ou demeurant encore discrète.

Les cellules graisseuses ont disparu et laissent la place non seulement aux éléments granuleux et aux mégacaryocytes dont le nombre relatif est très nettement augmenté mais à une fibrose interstitielle qui souligne ses vaisseaux jusque là cachés. Il s'agit donc d'une moelle riche avec un début de fibrose fine et disséminée par épaississement du réseau réticulinique et contenant de nombreux mégacaryocytes.

- Le type III se résume à une myélosclérose massive dans laquelle les spicules osseux sont ostéolytiques et englobés par une scléorse collagène. Les éléments granuleux ont presque complètement disparu : la densité celulaire est très faible, parfaois presque nulle en certaines plages. Les mégacaryocytes par contre sont présents. Ils sont dystrophiques, déformés par la fibrose qui les englobe. Leur cytoplasme est aplati, étiré, foncé. Les noyaux sont très foncés mais ils deviennent facilement identifiables.

Tels sont les schémas de ces trois types. Bien entendu, il existe des formes de transition où une fibrose à peine marquée ne se voit que par l'exploration de la réticuline : il s'agit encore d'un type I qui semble évoluer vers le type II.

Parfois la sclérose est tout à fait importante : c'est un type III mais où se voient encore quelques éléments granuleux ou même blastiques. Ce sont les transitions d'un type à l'autre. La fréquence des résultats permet cependant dans l'énorme majorité des cas d'isoler les trois types de description.

Diagnostic différentiel

Le type I ne devra pas être confondu avec une leucose. Le polymorphisme cellulaire élimine une leucose aiguë. Plus difficile est parfois le diagnostic avec la leucémie lymphoïde chronique. Cependant l'augmentation des

mégacaryocytes d'une part et, d'autre part, l'absence d'ilots homogènes de cellules rondes comme on le voit dans la leucémie lymphoïde chronique, le caractère diffus de l'aspect rencontré permettent le plus souvent le diagnostic.

Le type II offre peu de difficultés de diagnostic différentiel.

Le type III ne devra pas être confondu avec les autres myélosclérose : celles dues à une maladie osseuse (fibrome non ossifiant par exemple) ou qui accompagnent les épithéliomas. En fait les mégacaryocytes éclairent le diagnostic.

La maladie de Hodgkin donne rarement des atteintes médullaires typiques et il est la plupart du temps aisé de faire le diagnostic différentiel.

Un histiosarcome peut poser une difficulté si les mégacaryocytes sont atrophiés.

Habituellement cependant l'image de la splénomégalie myéloïde est si évocatrice que l'histologiste arrive à envisager d'emblée le diagnostic avant d'avoir pris connaissance du contexte clinique.

Résultats d'ensemble

Ainsi les 37 moelles de splénomégalie myéloïde en apparence primitives peuvent-elles être classées en :

- Splénomégalies myéloïdes I - I5
- Splénomégalies myéloïdes 2 - 8
- Splénomégalies myéloïdes 3 - I4

Nous avons pu soumettre quatre malades à deux explorations successives au cours d'une longue évolution, et nous avons constaté (obs. IO et II) le passage du stade I au stade 2, du stade 2 au stade 3 (obs. 34) et l'ac-

centuation de la sclérose dans le stade 3 (obs. 38).

Cependant cet examen histologique confronté avec celui des splénomégalies myéloïdes secondaires va nous permettre quelques remarques :

I - Un aspect caractéristique des splénomégalies myéloïdes I a été noté chez un malade (obs. 8) qui a présenté un histiosarcome de la rate à évolution subaiguë mortelle en quelques mois (mais la ponction splénique avait ramené 32 p I00 d'histiocytes).

2 - Il en sera vraisemblablement de même de l'observation 9 où la clinique, l'hématologie et l'histologie conduisaient au diagnostic de splénomégalie myéloïde 2 alors que l'évolution semble être aiguë (60 p I00 d'hémoblastes du type I dans la moelle après quelques mois d'évolution). Mais peut-être ne s'agit-il là que d'un mode évolutif particulier d'une splénomégalie myéloïde authentique (cette malade a malheureusement été perdue de vue, et nous ne savons pas quel a été l'effet du Purinéthol qui lui a été donné).

3 - Deux cancers du sein avec syndrome hématologique de splénomégalie myéloïde ont été classés au stade 3 (obs. 6) et I (obs. 60) mais si pour le premier cela semble correspondre à une réaction médullaire à des métastases osseuses, la biopsie ayant porté à distance de celle-ci, pour le second par contre la preuve de la métastase n'a pu être faite. Il semble s'agir dans ces cas d'une réaction érythro-myélo-mégacaryocytaire à des manifestations secondaires à un épithélioma, (phénomènes vasculaires ?).

4 - Enfin trois des quatre splénomégalies myéloïdes secondaires à une maladie de Vaquez (obs. 2, 3 et 4) ont une moelle caractéristique de splénomégalie myéloïde avec grand nombre de mégacaryocytes. Par contre la moelle de l'observation I est riche sans hyperplasie mégacaryocytaire. S'agit-il de splénomégalies myéloïdes secondaires à la maladie de Vaquez ou de splénomégalies myéloïdes authentiques apparues après la radiothérapie ou le radiophosphore ?

5 - Enfin (obs. 7) l'absence d'hyperplasie mégacaryocytaire sur la biopsie osseuse initiale a permis de rattacher à une leucémie myéloïde chronique ce malade dont le diagnostic entre les deux affections avait été hésitant tout au cours de l'évolution. Leucémie myéloïde chronique confirmée par l'autopsie.

6 - Comparaison des renseignements fournis sur la richesse cellulaire par la biopsie osseuse et la ponction médullaire ; Ainsi histologiquement les splénomégalies myéloïdes ont une moelle riche en éléments cellulaires pendant une partie de leur évolution (stade I et 2). Par contre l'étalement réalisé par ponction médullaire est très souvent pauvre et nous avons constaté I3 fois sur 36, soit dans plus d'un tiers des cas qu'il y avait discordance entre les renseignements biopsie-ponction. La ponction pauvre correspondant dans ces cas à une moelle encore riche. Notons cependant que la richesse cellulaire de la biopsie correspond essentiellement aux éléments des séries granuleuse et mégacaryocytaire, car les éléments de la série rouge sont "blastiques" et mal différenciés par l'histologie.

7 - Enfin, il faut signaler que l'aspect de "splénomégalie myéloïde I" n'est peut-être pas tout à fait spécifique, (obs. 8 et 9) pourrait se rencontrer dans d'autres affections (anémie). La pratique plus fréquente de biopsies osseuses dans d'autres hématies viendra lever les doutes.

RADIOGRAPHIES OSSEUSES

Si nous n'avons pas encore mentionné l'examen radiologique osseux dans l'examen d'un malade atteint de splénomégalie myéloïde c'est afin de pouvoir en confronter les résultats avec ceux donnés par la biopsie.

Les douleurs osseuses sont absentes de nos cinquante observations comme nous l'avons dit. La dureté de l'os à la ponction est par contre très fré-

quente (plus de deux tiers des cas). Par contre l'examen radiologique du squelette révèle des altérations avec une certaine fréquence (du moins au cours de l'évolution). Cet examen doit être systématique et particulièrement attentif. Les lésions sont souvent à la fois discrètes (il est difficile de discerner lors les images pathologiques des aspects normaux) et de topographie très variable, parfois ces lésions sont diffuses et il s'agit assez souvent de cas évolués, plus souvent elles sont localisées, les os les plus habituellement atteints étant le bassin, les corps vertébraux, les cols fémoraux et le crâne.

L'augmentation de l'opacité radiologique des os est le signe essentiel de l'ostéosclérose. Les os apparaissent sur les fims comme des ombres denses anormalement contrastées. Cet aspect, lorsqu'il ne laisse place à aucun doute, correspond à un stade évolué de la splénomégalie myéloïde, aussi a-t-on cherché des signes radiologiques plus précoces. Classiquement il s'agit d'une altération de la trame trabéculaire qui perd sa structure fine et élégante. Les trabécules apparaissent épaissis, augmentés en nombre, disloqués. Mais il s'agit souvent là de nuances séméiologiques d'interprétation discutable.

De toutes façons des clichés de tout le squelette sont nécessaires, les lésions apparaissant ici, étant encore absente là.

Le bassin nous a paru touché I7 fois sur 44 mais seulement 6 fois d'une manière indiscutable (obs. I9, 20, 26, 37, 4I et 57).

Le fémur peut également être atteint d'ostéosclérose et ce à peu près parallèlement à l'atteinte du bassin, mais ce n'est pas une règle absolue (obs. 46).

Il en est de même pour le crâne (obs. I6 et 28) ou la colonne dorso-lombaire (obs. 26).

Au niveau des os longs, l'augmentation d'épaisseur des corticales peut rétrécir le canal médullaire, épaississement qui peut prendre un aspect

lamellaire à la partie interne de la corticale. Il n'existe par contre ni ossification périostée anormale, ni calcinose viscérale, ni calcification ligamentaire.

Cette ostéosclérose n'est ni constante, ni surtout la seule anomalie radiologique osseuse retrouvée.

I - Les aspects de raréfaction osseuse sont moins fréquents mais possibles : touchant le bassin (obs. IO, II, I5, 34, 36, 47), mais également les os longs ou les vertèbres (obs. 32). Cette porose a toujours été trouvée isolée sans ostéosclérose sauf dans l'observation 34 où l'association diffuse de ces types de lésions donnaient un aspect pseudo-pagétique. Notons enfin que des traitements cortisoniques prolongés ont pu modifier profondément le squelette de certains malades (obs. II en particulier : décalcification diffuse).

2 - Si les lésions géodiques du crâne paraissent banales (obs. 5 et 6) lorsqu'il s'agit de métastases d'un cancer, il faut par contre insister sur cet aspect possible en dehors de toute métastase ou de dysglobulinémie. Nous l'avons retrouvé à neuf reprises : s'il s'agit de multiples microgéodes (obs. 33, 56, 60) témoins d'une porose localisée, il peut s'agir également de véritables lacunes souvent volumineuses (obs. IO I5, 38, 39, 48, 49). Nous avons reproduit l'une d'entr'elles. (fig.), (obs. 38).

La recherche patiente et complète d'un néoplasme s'est révélée infructueuse de même que les vérifications de l'électrophorèse et de l'immuno-électrophorèse et ce à plusieurs reprises.

Nous ne terminerons pas l'étude radiologique sans signaler la fréquence chez nos malades d'anomalies thoraciques, élargissement du hile, par calcifications ganglionnaires semble-t-il, mais aussi aspect fin et réticulé de la trame pulmonaire (tableau III).

Enfin nous noterons qu'il n'y a pas concordance ébsolue entre l'importance des lésions radiologiques du squelette et l'étape évolutive de la maladie (tant clinique que biopsique) : une ostéosclérose déjà importante peut exister alors que la maladie est au stade anatomique I, de moelle riche et mégacaryocytaire (obs. I5 et 37). Dans la majorité des cas cependant à une ostéosclérose évidente correspond un stade histologique évolué (splénomégalie myéloïde 3).

ETUDE ISOTOPIQUE PAR LE FER ET LE CHROME RADIOACTIF

Douze malades ont été soumis dans le service aux épreuves isotopiques in vivo, par :

- l'injection de fer radioactif (Fe 59) à doses traceuses, qui permet de préciser l'érythroformation médullaire et extra-médullaire ;

- le marquage des hématies par le chrome radioactif (Cr 51) qui permet de mesurer la durée de vie des globules rouges.

Deux malades ont eu l'exploration complète, six ont été explorés par le fer seul, quatre par le chrome seul.

Les normes sont celles du Service des Isotopes (Service du Professeur Jean BERNARD - Docteur Yves NAJEAN, qui a pris la plus grande part à la rédaction de ce chapitre et que nous tenons à remercier ici.

Techniques

Le métabolisme du fer a été étudié par l'injection de 12 - 14 µc de Fer 59 préalablement incubé dans le plasma du sujet. La technique utilisée a été voisine de celle décrite par HUFF et coll. Les modalités exactes en ont déjà été exposées par MEUS-BITH, M. BOIRON, C. PAOLETTI, D. CHRISTOL, M. TUBIANA et J. BOUSSER (Revue d'Hématologie, T. 12, n° 4, pp 445).

Signalons seulement que nous n'avons pas ajouté de sidérophiline étrangère à la préparation et que, pour les décomptes externes nous nous sommes limités à l'exploration du foie, de la rate, du sternum et du sacrum, renon-

çant en particulier à l'étude de la radioactivité costale et iliaque, en raison du faible volume de moelle érythropoïétique à ce niveau, rendant souvent les courbes peu significatives.

Nous avons calculé la période et la vitesse de renouvellement du fer plasmatique, le coefficient d'incorporation globulaire et la vitesse d'utilisation du fer 59 ainsi que la vitesse de renouvellement du fer globulaire. Nous avons tracé les courbes de radioactivité externe au-dessus du foie, de la rate, du sternum, et du sacrum après correction pour la radioactivité circulante et pour la décroissance physique du radio fer.

Nous avons mesuré la durée de vie des hématies par le marquage au Cr 51 selon la technique décrite par GRAY et STERLING et largement utilisée depuis lors. Nous avons utilisé des doses de marqueur de 70 - 80 µc. Les décomptes externes ont été pratiqués sur le coeur, le foie et la rate ; les courbes étudiées étaient celles du rapport de radioactivité foie sur précordium et rate sur prédordium.

Des six épreuves rapportées ici, cinq sont des auto-transfusions et l'une est une iso-transfusion.

La période de demi-disparition des hématies marquées (résultats donnés sans correstion pour l'élution) a été calculée et comparée aux résultats normaux (vingt six à trente trois jours chez plus de quarante sujets). Les indices des productions réelle et compensatrice ont été calculés selon les formules exposées par BOIRON et coll. et après correction pour les variations de volume globulaire lorsqu'il y avait lieu (NAJEAN et coll.). Les courbes de radioactivité relative sur le foie et la rate permettent d'apprécier l'importance de la séquestration hépatique et splénique ; chez les sujets normaux la radio activité du foie et de la rate, corrigée, ne dépasse jamais de plus de I,2 ou I,3 les valeurs initiales ; on a admis l'existence d'une séquestration si cette élévation dépasse I,5. L'absence d'hémorragie pendant la durée de l'épreuve a été contrôlée.

Clinique et hématologie

Les données cliniques et hématologiques ont été résumées dans les tableaux I à III. Il faut rappeler à ce propos la discordance entre les résultats de la biopsie médullaire qui apparait souvent riche et la ponction simple déjà pauvre.

Résultats

I - Métabolisme du fer

TABLEAU I

	NORMES	Obs. 46 PIA..	Obs. I2 JOS..	Obs. IO POM..	Obs. 28 MAD..	Obs. 26 EUR..	Obs. 2I GAT..	Obs. 34 DES..	Obs. 7 HAY..
T 50 Fer plasmatique	80 à I20 min.	32'	24'	22'	I7'	26'	38'	84'	34'
Renouvellement fer plasmatique mg/kg/jour	0,45 à 0,65	I,6	0,87	2,79	7,3	2,68	2,35	I,38	I,32
Renouvellement fer globulaire mg/kg/jour.	0,35 à 0,55	0,97	0,34	I,3I	4,0	I 39		0,37	0,75
Incorporation globulaire	70 à 90 %	70 %	40 %	47 %	55 %	52 %		72 %	57 %
Biopsie osseuse		SM_3	SM_I	SM_2	SM_2	SM_3	SM_3	SM_3	LMC + EM rate

Le fer sérique dans les huit cas étudiés par le Fer 59 est, une fois abaissé, trois fois à la limité inférieure, trois fois normal et une fois élevé. La période de disparition du fer plasmatique (T 50) s'est

révélée chaque fois fortement diminuée. C'est pour cette raison que la vitesse de renouvellement du fer plasmatique est nettement augmentée dans tous les cas, bien que le taux du fer sérique soit plutôt bas. Le coefficient d'incorporation globulaire est diminué chez nos sept malades, deux fois d'une manière importante. La vitesse d'utilisation est augmentée huit fois sur huit. La vitesse de renouvellement du fer globulaire se montre cinq fois augmentée et deux fois à la limite intérieure.

Les comptages externes mettent en évidence, pour la moelle (sternum et sacrum) une activité érythropoïétique six fois très faible, une fois normale, une fois forte ; pour la rate, une activité érythropoïétique présente dans tous les cas, six fois nette ; pour le foie, l'activité érythropoïétique est possible chez tous les patients examinés mais elle n'est évidente que dans deux cas.

Comme d'autres, nous avons constaté que l'intensité de l'anémie ne présentait pas de corrélation avec le renouvellement du fer plasmatique ni avec le taux des réticulocytes ; il existe une certaine relation par contre, bien que peu nette, entre le taux d'incorporation du fer et le degré de l'anémie (relation constatée aussi par SZUR et SMITH). Signalons que trois des quatre patients qui montraient l'érythropoïèse extramédullaire la plus nette, avaient aussi la poïkilocytose la plus considérable. Quant au nombre d'érythroblastes circulants, s'il ne présente qu'un vague rapport avec le taux des réticulocytes, il n'en a aucun avec la vitesse de renouvellement du fer plasmatique. Il faut enfin ajouter, indépendamment des considérations ci-dessus, que le cas JOS... (obs. I2), le seul à avoir une réticulocytose légèrement diminuée parmi les cas étudiés par le fer 59, est celui qui présente l'incorporation la plus basse (40 p I00).

S'il n'y a aucun rapport entre le taux d'incorporation et la richesse cellulaire à la biopsie médullaire, il y a en revanche une corrélation positive entre ce taux d'incorporation et la richesse à la ponction :

les moelles pauvres correspondent aux incorporations les plus basses. De même l'importance de l'érythropoïèse jugée par les comptages externes sur la moelle correspond à la richesse cellulaire à la ponction et non à la biopsie médullaire.

2 - Survie des hématies et mesures de production érythroblastique (Cr5I).

La mesure de la durée de vie met en évidence une survie normale deux fois sur six et modérément mais nettement diminuée quatre fois sur six (T 50 = I5-I9 jours). Bien que l'aspect des courbes soit de type exponentiel, on ne saurait exclure la possibilité d'une destruction par déficience globulaire puisqu'il a été démontré que toute hyperhémolyse se fait au hasard.

Nous avons recherché si nos courbes de décroissance du Cr 5I présentaient une double exponentielle suggérant l'existence de deux populations d'hématies ; il serait en effet vraisemblable de supposer qu'une partie des globules fabriqués dans cette maladie, dystrophiques, soit très rapidement détruite. Nous n'avons constaté dans aucun de nos cas une telle morphologie des courbes.

Le meilleur moyen pour savoir si l'hyperhémolyse, lorsqu'elle existe, est due à un trouble corpusculaire ou extraglobulaire, serait de faire les épreuves d'auto et d'iso-transfusions successivement chez le même malade. Cela n'a pas été fait chez nos patients. Un de nos cas pourtant a été étudié par iso-transfusion et il a révélé une durée de vie raccourcie ; nous ne saurions tirer d'arguement d'un cas, d'autant plus qu'il s'agit, comme la plupart des patients étudiés d'ailleurs, d'un polytransfusé. Rappelons cependant que FUDENBERG et MAHONEY avaient montré par des transfusions croisées que la pathogénie de l'hémolyse dans ces cas était surtout intraglobulaire mais aussi extraglobulaire.

Lorsque nous avons constaté une hyperhémolyse, celle-ci était tantôt splénique pure (un cas), tantôt mixte hépatique et splénique (deux cas), tantôt ni hépatique ni splénique (un cas).

TABLEAU II

	NORMES	Obs. 46 PIA...	Obs. IO POM...	Obs. 50 SAP...	Obs. 24 CHA...	Obs. 3 FOL...
T 50 durée vie moyenne	27 à 33 j.	I3	I5	29	29	I5
Indice production réelle	I,0	I,8	I,8	I,2	0,65	2,3
Indice production compensatrice		2,8 Ins. Méd. relative	4 Ins. Méd. relative	Normal	Ins. Méd. absolue	4 Ins. Méd. relative.

Le calcul de la production érythrocytaire réelle et sa comparaison avec les valeurs de la production théorique et de la production de compensation montre : une fois un résultat normal, une fois une insuffisance absolue et trois fois une insuffisance relative de la fonction érythropoïétique. Nous n'avons pas pu établir de corrélation entre l'importance de la production réelle ou le degré de l'insuffisance médullaire et le taux des réticulocytes. Il y a une certaine relation entre la durée de vie des globules rouges mesurée par le Cr 5I et le degré de l'anémie (à l'exception du cas EBE. obs. 32) mais non avec le volume de la rate, ni le taux des réticulocytes, ni l'érythroblastose médullaire.

Chez deux patients nous avons pu exécuter les deux explorations successivement : I(cas PIA... (obs. 46) : l'épreuve au Cr 5I montre une destruction modérée avec séquestration splénique élective que le Fer 59 in vivo ne permettait aucunement de suspecter. La production réelle (Cr 5I) est double de la normale ; l'incorporation du fer n'est que de 60 p I00 mais le taux de renouvellement globulaire est de 0,97 mg/kg/jour, soit trois fois supérieur à la normale. 2) Cas POM... (obs... IO) : le Cr 5I montre une hyperhémolyse mixte hépatosplénique que l'épreuve au Fer 59 avait permis de suspecter tant par la morphologie des courbes

externes que par la forte discordance entre l'élévation du renouvellement du fer globulaire et l'abaissement du pourcentage d'incorporation (47 p IOO) ; cependant le taux de renouvellement globulaire est de I,3 mg/kg/jour, soit cinq fois la normale. Ce dernier résultat va dans le même sens que le calcul de la production réelle (Cr 5I) qui est double de la normale (I,8).

Discussion

Intensité de l'érythropoïèse

Tous nos cas présentent une augmentation du renouvellement du fer plasmatique associée à une diminution du pourcentage de l'incorporation globulaire ; les mêmes résultats ont déjà été obtenus, dans la plupart de leur cas, par MEEUS-BITH et coll. et par les auteurs de travaux antérieurs ; SZUR et SMITH, et NATHAN et BERLIN, plus récemment, ont trouvé les mêmes modifications dans les splénomégalies myéloïdes.

Ces derniers auteurs signalent une éventualité sur laquelle il vaut la peine de s'arrêter : les réticulocytes et les érythroblastes circulants en captant directement le fer injecté pourraient jouer un rôle non négligeable dans la détermination du taux d'incorporation lorsqu'ils sont en grand nombre. En fait il ne s'agirait pas d'une cause d'erreur comme ils le suggèrent puisque l'incorporation directe par les cellules circulantes est comptée dans l'incorporation totale. Il est possible que ce mécanisme joue un rôle dans nos cas puisque le taux du fer circulant à la vingt-quatrième heure est constamment plus élevé que normalement et que le cas EUR... (obs. 26), qui présente l'érythroblastose sanguine la plus forte, a aussi l'incorporation du premier jour la plus élevée ; il serait interessant de s'en assurer en comptant la radioactivité globulaire au cours des premières heures, ce que nous n'avons pas fait. De toute façon, cette part du métabolisme du fer, qui aurait lieu en dehors des centres hématopoïétiques, devrait tendre à augmenter simultanément la vitesse de renouvellement du fer plasmatique et le taux d'incorporation, et ne saurait par conséquent diminuer le contraste entre ces deux paramètres que nous avons signalé plus haut.

Cette discordance entre le renouvellement plasmatique et l'incorporation globulaire signifie que l'érythropoïèse potentielle, c'est-à-dire l'avidité globale des tissus hématopoïétiques (en l'occurence de la rate souvent davantage que de la moelle) est augmentée, alors que l'érythropoïèse réelle est diminuée. L'érythropoïèse parait donc d'efficacité diminuée et il est probable que la cause en est l'existence de globules rouges très précocément détruits.

La réticulocytose est augmentée dans la majorité de nos cas. Il s'agit d'un phénomène bien connu ; les auteurs qui le signalent notent souvent que son taux parait sans rapport avec l'importance de la destruction érythrocytaire ou de l'érythropoïèse. Si l'on compare les résultats des épreuves isotopiques effectuées dans les cas de pancytopénie chronique idiopathique et dans ceux de splénomégalie myéloïde, on constate que dans les deux affections il y a opposition entre un renouvellement du fer plasmatique augmenté et une incorporation globulaire basse. Dans l'une comme dans l'autre de ces maladies on peut dire que l'érythropoïèse potentielle est augmentée et l'érythropoïèse efficace diminuée. Mais si dans la pancytopénie chronique idiopathique, la réticulocytose est abaissée et traduit par conséquent l'insuffisance de l'érythropoïèse réelle, dans la splénomégalie myéloïde en revanche, la réticulocytose est généralement augmentée ; d'autre part, on trouve une certaine corrélation entre le nombre des réticulocytes et le renouvellement du fer plasmatique. On pourrait donc supposer que dans la splénomégalie myéloïde il y a décalage du point anormal du stade "avant le réticulocyte circulant".

En outre, les calculs de production par le Cr 5I ont montré l'existence d'une insuffisance de la production érythropoïètique dans presque tous les cas ; cette insuffisance est tantôt absolue, c'est-à-dire qu'elle conduirait à un apauvrissement en globules même en l'absence d'hyperhémolyse, tantôt relative, c'est-à-dire supérieure à l'activité d'une moelle normale au repos mais inférieure à celle d'une moelle saine devant compenser une hémolyse de même intensité. MEEUS-BITH et coll. avaient aussi constaté une insuffisance érythropoïétique, soit relative, soit absolue, dans tous leurs cas.

Comment expliquer ces faits ? En résumé nous avons généralement dans la splénomégalie myéloïde un taux de réticulocytes élevé, un renouvellement du fer plasmatique augmenté, une incorporation globulaire basse et une insuffisance de production érythrocytaire (mesurée par la méthode du chrome 51). Deux ordres d'hypothèses nous paraissent pouvoir éclairer le problème de cette réticulocytose :

A - Il est possible qu'il existe une destruction extrêmement précoce d'une population de globules rouges mal formés. L'augmentation souvent signalée de la stercobiline fécale serait un argument dans ce sens ; malheureusement on sait toutes les variations auxquelles est sujette cette technique de dosage ; dans nos cas en particulier, elle a été trop irrégulièrement étudiée pour que nous puissions en tenir compte. Mais si une telle destruction précoce existe, pourquoi n'apparait-elle pas lors de l'épreuve au chrome 51 ? Peut-être cela peut-il s'expliquer par le petit nombre d'hématies à durée de vie très courte qui ne se verrait pas sur les courbes du chrome mais se traduirait néanmoins dans les chiffres du fer. Il est possible aussi que ces globules extrêmement délicats soient éliminés lors des manipulations du marquage.

Si cette conception correspond à la réalité, il y a lieu de faire des réserves sur la valeur des mesures de production érythrocytaire ; en effet s'il existe une mortalité globulaire précoce que l'épreuve du chrome 51 n'est pas capable de déceler, des calculs qui se fondent sur une hémolyse plus faible que l'hémolyse totale réelle aboutiront à une sous-estimation de la production. Et en fait, dans les deux cas étudiés (SAP... obs. 50 et CHA... obs.24) où la durée de vie moyenne est apparue normale (29 jours), les calculs des indices de production réelle ont donné des résultats situés dans ou en-dessous de la norme (1,2 et 0,65) alors que le taux des réticulocytes était élevé (185 000 et 135 000 par mm3).

Enfin, il est évident que si une hémolyse au sens classique du terme vient se surajouter, elle tendra à renforcer la discordance signalée plus haut entre le renouvellement du fer plasmatique et l'incorporation globulaire.

B - Une autre possibilité serait que cette augmentation des réticulocytes dans la circulation soit due à une libération plus rapide par les foyers d'érythropoïèse extramédullaire que par le moelle. En faveur de cette hypothèse nous signalerons l'accélération de la courbe d'incorporation globulaire notée dans tous nos cas sous réserve cependant de la possibilité développée plus haut d'incorporation directe dans les réticulocytes circulants.

On voit donc que malgré les épreuves fonctionnelles, le problème de la détermination de l'érythropoïèse dans la splénomégalie myéloïde reste plein d'inconnues.

Signalons enfin que l'insuffisance (relative ou absolue) de la production érythrocytaire que nous avons constatée dans presque tous nos cas, était présente même quand la rate se révélait fortement érythropoïètique par les décomptes externes lors de l'épreuve au fer 59.

Lieux de l'érythropoïèse

Les comptages externes lors de l'épreuve au Fer 59 nous ont permis de tenter de localiser les principaux foyers d'érythropoïèse ; il ne s'agit évidemment que d'évaluations semi-quantitatives, les conditions de géométrie et les variations somatiques individuelles rendant toute mesure quantitative exacte impossible. Si la moelle a montré une activité variable mais généralement diminuée, si le foie n'a pas donné des résultats très significatifs, la rate en revanche s'est révélée constamment érythropoïétique. Ces résultats sont très proches de ceux rapportés dans divers travaux.

Signalons une difficulté dans l'interprétation des courbes : lorsqu'une lyse érythrocytaire se produit dans une rate par ailleurs myéloïde elle tend à camoufler la sortie enregistrée sur cet organe, (obs. IO, POM..)

L'érythrolyse

Une diminution de la durée de vie moyenne des hématies circulantes a

été notée dans la plupart de nos cas ; elle était cependant modérée. Ceci ne fait que confirmer le rôle fréquent de l'hémolyse dans la splénomégalie myéloïde déjà signalé par différents auteurs. On a par ailleurs évoqué plus haut la possibilité de destruction très précoce de cellules mal formées que le chrome ne peut mettre en évidence.

La rate joue souvent un rôle, qui est parfois important, dans cette hémolyse. C'est aussi ce que constatent les autres auteurs ; récemment WETHERLEY-MEIN et coll. ont constaté une diminution de la destruction globulaire après splénectomie dans deux cas de splénomégalie myéloïde.

Bien qu'il soit probable que cette destruction soit liée à une cause globulaire (dysmorphie), nous n'avons pas d'argument isotopique direct pour soutenir cette hypothèse. NATHAN et BERLIN estiment que l'on sous-estime le rôle de la rate lorsque celle-ci est volumineuse ; cette objection ne saurait valoir pour nos cas car nous ne tenons compte que de l'augmentation de la radioactivité splénique réelle, par rapport à la radioactivité circulante, au cours du temps.

Conclusions

L'anémie de la splénomégalie myéloïde semble être la résultante complexe de plusieurs facteurs : la moelle, dont l'insuffisance est variable, et la rate, qui est le plus souvent érythropoïétique, ont, ensemble, une activité érythropoïétique qui est généralement déficiente, qualitativement au moins, l'hémolyse est fréquente, splénique ou non.

Enfin nous signalerons qu'une étude de la diffusion médullaire d'un isotope (Cr 51) injecté par ponction sternale a cherché à préciser la vascularisation de la moelle. Dans certains cas de splénomégalie myéloïde les premiers résultats obtenus montreraient une diminution de la vascularisation médullaire, (Docteur François CLEMENT - Lausanne - Laboratoire des Isotopes - Hôpital Saint-Louis).

Tableau III - Etude isotopique des Splénomégalies Myéloïdes par le fer et le Chrome radioactif.

		PIA...	HAY...	JOS...	POM...	HAD...	EUR...	DES...	GAT...	SAP...	CHA...	FOL...	EBE...
Fer 59	T 50.....	32'	34'	24'	22'	I7'	26'	84'	38'				
	Rent fer plasmatique mg/kg/j.....	I,6	I,32	0,87	2,79	7,3	2,68	I,38	2,35				
	Rent fer globulaire mg/kg/j.....	0,97	0,75	0,34	I,3I	4,0	I,39	0,37					
	Incorporation globulaire.....	60 %	57 %	40 %	47 %	55 %	52 %	72 %					
	C. ext. M.....	très faible	EP ++	Probabl. les 3 EP (surtout la rate) mais épreuve arrêtée trop tôt.	très faible	très faible	très faible	nul	faible				
	C. ext. F.....	EP pas nette	EP faible		faible stock.	EP faible	EP ++	EP ++					
	C. ext. R.	EP +++	EP +		EP +++ et EL	EP +++	EP +++ et EL	EP +++	EP +++				
Chrome 5I		Auto			Auto					Auto	Auto	Auto	Iso
	T 50	I9			I5					29	29	I5	I5
	Ind. Prod. réelle	I,8			I,8					I,2	0,65	2,3	
	Ind. Prod. comp.....	2,8			4							4	
	C. ext. R.....	Dest. élective ++			Mixte hép. et splén.					?	++	Mixte splénique +++	Pas de Séquestr splén. nette

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Classiquement la splénomégalie myéloïde est une maladie à évolution lente et de très longues survies ont été décrites. La mort peut être due à l'aggravation de l'anémie, à une tuberculose, à une complication intercurrente, à des phénomènes d'hémorragie ou d'hémolyse, à une transformation aiguë enfin.

Sur les cinquante splénomégalies myéloïdes en apparence primitives :

I - Quatorze malades (obs. 46 et 59) ont été perdus de vue, et lorsqu'ils ont été traités ce ne fut que lors d'une courte hospitalisation.

2 - Quatorze malades (obs. 32 à 45) ont été vus au cours des deux dernieères années, ils sont régulièrement surveillés, et un état clinique et hématologique est globalement parallèle au stade anatomique de leur moelle.

- Au stade 3 en effet la rate est véritablement tumorale, atteignant toujours la fosse iliaque gauche, souvent le pubis, elle entraine des troubles de compression. L'état clinique et hématologique n'est guère brillant, des trasfusions sont nécessaires, fréquentes, et souvent mal supportées. Les corticoïdes ont alors une action inconstante (obs. 42, 43, 44).

- Par contre parmi ces quatorze malades certains ont été vus alors que leur moelle est histologiquement encore riche (stades I et 2), ils sont au début de l'évolution de leur maladie. La rate certes est souvent assez volumineuse, surtout au stade 2, mais l'état cli-

nique et hématologique est assez satisfaisant. Au stade I légèrement anémiques, ils sont sans traitement, ou sous de petites doses de Cortancyl discontinues, ils mènent souvent une vie normale.

3 - Quatorze malades (obs. I9 à 32) sont actuellement surveillés et traités. Le début de leur maladie est souvent beaucoup plus ancien (I952, obs. I9), (tableau I). La durée actuelle d'évolution s'échelonnant entre trois et neuf ans. Ils semble que l'on puisse faire à propos de ces malades les mêmes constatations que sur le groupe précédent : affection relativement bien supportée lorsqu'elle n'est pas traitée, c'est-à-dire aussi lorsqu'elle est au stade de début I et 2. Notons que dans l'observation 2I le prélèvement médullaire a été fait tout récemment (stade 3) alors que la maladie évolue depuis I953 ; de même dans l'observation 20, au stade 3, le prélèvement a été fait alors que la maladie évoluait depuis quatre ans, et dans l'observation 3I où elle évoluait depuis deux ans. Ces malades étant toujours sous surveillance, il n'est pas possible de donner des conclusions formelles sur la durée moyenne d'évolution de leur splénomégalie myéloïde. Cependant il faut noter :

a - BON... Adrien (obs. 25). La régression complète du tableau de splénomégalie myéloïde tant du point de vue clinique qu'hématologique (sans traitement). La splénomégalie était apparue après un traumatisme du flanc gauche, la biopsie médullaire était typique au stade I, Elle n'a malheureusement pas été refaite depuis.

b - DOL... Fernande (obs. 22) où une asthénie progressive avec pâleur, durant plusieurs mois au moins, fait découvrir en I955, à 40 ans, une anémie avec dystrophie globulaire (3 I00 000 globules rouges avec 5 000 blancs mais une myélémie importante 27 %). L'examen clinique par contre est entièrement normal, il n'y a pas de splénomégalie notamment. Ce n'est que secondairement, au cours de l'enquête étiologique et l'on recherchait un cancer, une cryptoleucose, qu'une splénomégalie modérée (deux travers de doigt) est apparue. L'association à la numération et à la formule sanguine d'une moelle peu riche, d'un sternum très dur, et d'une métaplasie éry-

thromyéloïde de la rate fait porter le diagnostic de splénomégalie myéloïde. Depuis cette époque la malade est suivie régulièrement ; assez asthénique au début, elle s'améliore spontanément les mois suivants et l'anémie avec quelques poussées à 2,7 à 2,9 reste l'ensemble assez stable, autour de 3 000 000 sans aucun traitement. La malade d'ailleurs refuse toute transfusion.

M E D U L L O G R A M M E

En I955 :	Gr. 55 %	E. 24 %	Ly. I6 %
En I96I :	Gr. 53 %	E. I3 %	Ly. 28 %

S P L E N O G R A M M E

En I955 :	Gr. I6 %	E. 29 %	Ly. 42 %
En I96I :	Gr. 26 %	E. 62 %	Ly. I0 %

---

c - LEM... Raymonde (obs. I9). Apparition en I952, à l'âge de 36 ans, d'une asthénie importante avec pâleur, qui fait découvrir l'anémie (2 I00 000), l'hépatomégalie discrète et une splénomégalie modérée. Un traitement symptômatique, sans diagnostic précis, par la vitamine BI2 et des extraits hépatiques amène une cédation passagère de la symptômatologie clinique. En I954, un traitement par l'INH est entrepris, poursuivi jusqu'en I958 (il existe en effet des antécédents de tuberculose ?). C'est à cette date que la malade est vue pour la première fois dans le service. La rate est plus volumineuse (une main) le tableau clinique, hématologique et histologique est celui d'une splénomégalie myéloïde typique au stade I alors que la maladie évolue depuis six ans. Elle est surveillée sans traitement depuis, actuellement elle est fatiguée, anémique (neuf ans après le début clinique de sa maladie). Il n'a pas été fait de nouveau prélèvement médullaire.

d - BOR... Julie (obs. 30). Splénomégalie myéloïde évoluant depuis I957. Le tableau clinique et hématologique est dominé par l'anémie; les transfusions sont très mal supportées, par contre les corticoïdes données à petites doses discontinues ont un effet très remarquable (I0 à 20 mg par jour, une semaine sur deux) tant sur l'état général que sur la numération formule sanguine stabilisée autour de 3 500 000 globules rouges, 7 000 globules blancs, 6% myélémie.

Nous noterons que parmi ces quatorze malades n'ont été traités par le Misulban que les observations 20, 23, 3I, au stade initial de leur maladie prise alors pour une leucémie myéloïde chronique. le diagnostic de splénomégalie myéloïde porté, ces malades ne sont plus traités ou reçoivent des corticoïdes par intermittence.

4 - Deux malades (obs. I7 et I8) sont toujours sous surveillance. Le début de leur maladie a été marqué par des accidents aigus ayant conduit à la splénectomie.

a - BES... René (obs. I7). Splénectomie d'urgence en Juillet I948 à l'occasion d'hématémèses. La rate (2,400 kg) se serait révélée histologiquement fibreuse(nous n'avons pas pu obtenir les coupes histologiques). En I955, nouveau saignement digestif important qui ne reçoit pas d'explications étiologiques : transfusions. En I957, une asthénie progressive amène à la découverte d'une anémie à I 940 000 avec érythroblastose sanguine et myélocytose. La biopsie osseuse confirme le diagnostic de splénomégalie myéloïde au stade 3. Il faut remarquer :

- l'existence d'hémorragies digestives récidivantes qui n'ont pas fait leur preuve étiologique (oesophage, estomac, colon sont radiologiquement normaux). Ces hémorragies digestives ont été rarement signalées au cours de splénomégalie myéloïde.

- L'absence d'hépatomégalie plus de dix ans , après la splénectomie, l'absence de métaplasie érythromyéloïde du foie vérifiée

par ponction. On doit raisonnablement supposer l'existence de foyers métaplasiques érythromyéloïdes en d'autres territoires. Une exploration par le Fe59 serait ici particulièrement intéressante.

- L'inefficacité de la corticothérapie sur l'anémie sévère qui a nécessité depuis I957 plus de I60 transfusions, responsable d'une hémochromatose remarquablement bien tolérée (sans retentissement hépatique ou pancréatique).

- enfin une évolution de treize ans.

b - BEN... Louis (obs. I8). Splénectomisé en I956 pour un tableau clinique d'infarctus splénique chez un homme de 27 ans (rate de I I00 grammes présentant un infarctus triangulaire qui explique les douleurs, une fibrose d'une intensité considérable avec sclérose diffuse très marquée et une prolifération de mégacaryocytes très irrégulièrement répartie).

En I957, des hémorragies dentaires et des épistaxis surviennent assez fréquemment alors que l'on découvre une polyglobulie. En I958 il est hospitalisé à Montpellier où l'on porte le diagnostic de splénomégalie myéloïde (globules rouges 6 800 000, globules blancs I8 200, plaquettes I 800 000 par mm3) ; sternum de dureté normale, pas d'anomalies radiologiques osseuses. Un traitement par le phosphore radioactif est alors entrepris, 5 mc puis 2 mc, précédé à chaque fois de saignées. Cette observation a fait l'objet d'une publication dans le Montpellier Médical (T. LVIII n° 2, II7 - M.M.G. GIRAUD, H. LATOUR, P. PUECH, P. IZARN, G. OLIVIER, L. SIMON). Les auteurs ont discuté le rôle de la splénectomie dans l'apparition de cette polycythémie, ont noté l'efficacité du P32 sur le chiffre des plaquettes et des globules blancs, le peu de résultats sur la polyglobulie. Ce malade a été vu en I960 dans le service du Professeur Jean BERNARD. La moelle sternale, facilement obtenue, était riche ; la biopsie osseuse a confirmé le diagnostic de splénomégalie myéloïde et en a précisé le stade I.

5 - Sept malades sont morts (obs. IO à I6). Ils étaient surveillés et traités ; ayant été hospitalisés à différentes reprises, le diagnostic en avait été confirmé par biopsie osseuse, pour deux d'entr'eux l'évolution terminale a été observée dans le service et une autopsie a été possible.

a - Obs. IO, POM... Berthe, a eu une évolution particulièrement longue, quatorze ans, plus longue encore, dix-huit ans, si l'on note l'apparition d'une splénomégalie déjà notable et persistante après des crises de paludisme en I943. Affection caractérisée initialement par une splénomégalie et une leucocytose avec moelle riche à la ponction et à la biopsie qui ont fait hésiter longtemps le diagnostic entre splénomégalie myéloïde et leucémie myéloïde chronique et alterner le Misulban et le Cortancyl, après un traitement initial par la radiothérapie splénique en I947. A ce propos, notons que l'action modérée sur la leucocytose du Misulban, notée initialement, avait été un argument pour le diagnostic de splénomégalie myéloïde.

Une première hospitalisation en Novembre I958 a permis de trancher en faveur de la splénomégalie myéloïde ; le splénogramme a montré en effet la métaplasie érythromyéloïde de la rate, la biopsie osseuse la richesse en éléments cellulaires et le grand nombre par endroit de mégacaryocytes (splénomégalie myéloïde I).

L'année I959 a été marquée par l'apparition d'une anémie progressive, nécessitant des transfusions en série. Une étude isotopique par le fer et le chrome radioactif a montré alors une rate érythropoïétique et peu érythrolytique et qu'il existait un hypofonctionnement médullaire considérable. Cette épreuve fait rejeter la splénectomie un instant envisagée devant l'importance de la splénomégalie véritablement tumorale (descendant presque jusqu'à l'arcade crurale), accompagnée d'ailleurs d'une hépatomégalie notable (un travers de main sous le rebord costal).

L'année I960 verra l'anémie s'accentuer encore nécessitant de très nombreuses transfusions ; le Cortancyl même à fortes doses est inefficace. La deuxième biopsie osseuse montre encore une moelle très riche avec un début de sclérose (splénomégalie myéloïde 2). Par contre les ponctions de moelle la montrent pauvre, avec peu d'érythroblastes I7 %. Nous avons déjà signalé à propos de la biopsie osseuse ce contraste entre les résultats de la biopsie et de la ponction sur la richesse cellulaire. Certes l'histologiste peut difficilement sur les coupes faire la part des éléments granuleux et des éléments de la lignée rouge, mais il ne peut se tromper sur la richesse cellulaire, richesse qu'il constate pendant la majeure partie de l'évolution de la splénomégalie myéloïde.

L'année I96I verra l'état de la malade s'aggraver rapidement malgré la fréquence des transfusions. En juin I96I l'hémogramme va se transformer par l'apparition dans le sang périphérique d'hémoblastes, globules rouges 2 820 000 globules blancs 27 000 polynucléaires neutrophiles 44 %, lymphocytes 3 %, hémoblastes 42 % (36 % type I hémocytoblastes, 6 % type VIII hémoblastes monocytoïdes). myéloblastes I0 %, métamyélocytes I %. La moelle obtenue par ponction confirme cette transformation aiguë : hémoblastes 60 % (type I et VIII), granuleux 35 % (hiatus puisque 5 % myéloblastes, 30 % polynucléaires) ; pas d'éléments de la série rouge.

Malgré les fortes doses de Cortancyl associé au Méthotrexate, la mort survient en quelques jours dans un état de cachexie. Il s'agit donc de la transformation aiguë d'une splénomégalie myéloïde après dix-huit ans d'évolution. Par contre l'autopsie ne retrouvera pas de cellules leucosiques dans les différents organes examinés (Poumon, rate, foie, pancréas, thyroïde, surrénale). L'histologie de la moelle iliaque et sternale la révéla riche avec une nette tendance à la fibrose, des spicules osseux ostéolytiques, de nombreux dépôts hémosidérémiques. L'aspect est tout à fait différent des deux précédents prélèvements osseux (splénomégalie myéloïde I et splénomégalie myéloïde 2). L'aspect des cellules pourrait faire discuter une transformation en leucémie myéloïde.

OBS. IO - POM ..... Berthe

		1/57	6/57	1/58	7/58	1/59	6/59	1/60	6/60	12/60	6/61
SANG	Globules rouges IO^{-3}	3 400	5 200	3 700	4 I00	3 500	2 750	2 940	3 800	2 700	2 800
	Hémoglobine %	70	I05	75	76	59	50	50	70	50	46
	Dysmorphie	AP				A	APP	APP	APP	APP	APPa
	Plaquettes IO^{3}.....	280	285	2I0	200	230	280	220	220	240	230
	Globules blancs	3I 600	I4 400	I5 800	22 600	I5 400	I3 000	I2 800	I2 200	I2 800	27 200
	Polynucléaires % ...	84	83	89	84	82	77	89	85	86	44
	Lymphocytes %	6	I5	9	I	II	8	7	7	I2	3
	Myélémie	9	2	2	II	4	I2	4	8	2	I
	Erythroblastes	2					2	I			
	Hémoblastes	I					2	3	2		42
MOELLE	Granulocytes	83								78	35
	Erythrocytes	I4								I7	1
	Lymphocytes	3								5	3
	Hémoblastes										60

b - Obs. II, STE.... Stanislava, apparition à 54 ans chez cette malade sans aucun antécédent de manifestations fonctionnelles liées à l'anémie et à la splénomégalie qui font découvrir la maladie. Cette splénomégalie myéloïde est un peu particulière par ;

- l'importance et le précocité de l'anémie conduisant à des transfusions fréquentes et répétées, transfusions très vite mal supportées (apparition d'un iso-anticorps anti-c).

- L'apparition rapide, sous traitement cortisonique, d'une tuberculose miliaire parfaitement régressive ; elle a cependant fait discuter l'origine tuberculeuse splénique de la splénomégalie myéloïde.

- L'existence, après cinq ans d'évolution et d'un traitement corticoïde au long cours, de manifestations radiologiques plus liées à l'ostéoporose qu'à la maladie (splénomégalie myéloïde confirmée par biopsie : splénomégalie myéloïde 3).

- Enfin l'évolution terminale cachectisante avec une leucocytose très importante (globules blancs I06 000, polynucléaires neutrophiles 23 %, éosinophiles 6 %, basophiles I0 %, myélémie 50 %). Le sang et la moelle n'ont pu être vérifiées dans les dernières semaines pour confirmer l'allure aiguë de cette évolution, mais l'autopsie vint lever les doutes en montrant la dissémination dans le foie, les vaisseaux centraux, le rein de cellules leucosiques de type promyélocytaire. Surtout l'autopsie montra l'existence dans les ganglions et dans la rate de cellules volumineuses, à noyaux bourgeonnants qui peuvent être comparés par leur structure à des mégacaryocytes dystrophiques, faisant même discuter par moments des cellules de Sternberg.

Enfin l'étude du fragment osseux décalcifié a permis de constater l'abondance des mégacaryocytes et la tendance à la

fibrose, caractéristique des splénomégalies myéloïdes, mais aussi la richesse en éléments jeunes tendrait à démontrer l'apparition d'une leucose comme l'examen des viscères l'avait montrée.

Cet examen histologique a été complété dans un service spécialisé, et nous remercions Madame LIEVRE d'avoir fait cet examen : image typique d'hyperplasie myéloïde intense de la moelle osseuse, déterminant une transformation complète du canal médullaire, un remaniement par compression de la zône profonde de la corticale et des systèmes haversiens. De plus, il a été noté l'abondance des mégacaryocytes et de cellules réticulaires.

Ces deux observation, qui correspondent à de longues évolutions, ont donc eu une terminaison aiguë, ce sont les deux seules pour lesquelles nous ayons eu une autopsie.

c - Obs. I5, COL... Jeanne, a également eu une évolution longue, huit années ; nous ne l'avons suivie que pendant une courte période depuis I960. Apparition en I953 chez une femme de 50 ans, sans aucun passé pathologique notable, d'une leucocytose très importante, globules blancs 250 000. Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est porté ; elle est alors traitée par de la radiothérapie splénique qui est poursuivie à la demande suivant les résultats de l'hémogramme. De I954 à I960, la malade est traitée par des transfusions et le Misulban. En I960, lorsqu'elle est vue dans le service, elle présente un tableau caractéristique de splénomégalie myéloïde au stade 3, mais les lésions radiologiques osseuses sont une porose diffuse avec une géode frontale. Il n'y a pas d'ostéosclérose. La malade décède en février I96I en province dans un tableau d'hémopathie maligne décompensée.

Ainsi ces trois observations ont en commun la longue évolution, respectivement quatorze, cinq et huit ans. Deux d'entr'elles se sont présentées initialement comme des leucémies myéloïdes chroniques et ont eu un traitement de radiothérapie splénique. Elles étaient peu anémiques au début de leur évolution mais avaient une

importante leucocytose. On peut constater une évolution assez rapide dès lors que la biopsie osseuse montre une sclérose (splénomégalie myéloïde 3) ;

Bien différentes sont les observations suivantes :

- Obs. I2, JOS... Georges. Evolution en deux ans d'une splénomégalie myéloïde de type I en I959, mais où l'anémie, vite intense, a nécessité de très nombreuses transfusions mal supportées. Les corticoïdes ont été inefficaces.

- Obs. I3, LAF... Maurice. Evolution en seize mois d'une splénomégalie myéloïde ayant été traitée initialement par de la radiothérapie splénique. Vue au stade 3, après un an d'évolution avec une leucocytose importante (globules blancs 24 800), mais avec une anémie rebelle. Décès à Troyes où l'autopsie n'a pas été faite.

- Obs. I4, AUD... Louise. Splénomégalie myéloïde de type I, évoluant en un an malgré le stade histologique apparemment initial de la maladie. Terminaison aiguë avec 92 000 globules blancs, 47 % de polynucléaires neutrophiles, I6 % de myéloblastes.

- Obs. I6, SAL... Germaine, où en deux ans une ostéosclérose importante se constitue, avec une anémie rebelle et des accidents hémolytiques (splénomégalie myéloïde I).

Au total, lorsque l'anémie apparait rebelle, ou difficilement compensée par les transfusions, l'évolution s'accélère. Mais il parait difficile d'attribuer une valeur pronostique au stade histologique "I", la maladie pouvant brûler les étapes (obs. I2, I4, I6).

En résumé, sur ces neuf splénomégalies myéloïdes en apparence primitives, décédées, rien ne permet au début de l'affection de préjuger de l'évolution : ni le stade anatomique, ni les traitements antérieurs

(Misulban, radiothérapie splénique), ni l'étude précise des antécédents. Par contre, il faut noter que les deux malades traités comme des leucémies myéloïdes chroniques qui avaient une leucocytose particulièrement importante ont eu une longue évolution, mais cette transformation en splénomégalie myéloïde n'a-t-elle pas été induite par la radiothérapie ; les biopsies osseuses n'ont été faites qu'après dix ans d'évolution pour l'une (obs. IO), sept ans pour l'autre (obs. I5).

Il faut noter enfin que :

- plus que l'intensité de l'anémie initiale, c'est la résistance de l'anémie à la thérapeutique (corticoïdes, transfusions) qui est de facheux augure ;

- l'importance de leucocytose semble être un argument de pronostic favorable, leucocytose qu'il vaut mieux respecter (?) ;

- Le stade 3 ouvre la dernière phase de l'évolution et que la mort semble se faire dans un tableau d'hémopathie aiguë avec une moelle myéloïde.

FORMES CLINIQUES

Si de très nombreuses formes symptômatiques et évolutives ont été décrites dans les chapitres précédents, il faut grouper les différentes formes hématologiques et opposer :

A - Formes polyglobuliques, confondues à tort avec la maladie de Vaquez vraie, elles sont maintenant classiques et considérées comme fréquentes par certains, nous n'en avons que trois observations sur cinquante

(6 p I00). La polyglobulie y est modérée (5 à 6 millions). La moelle, obtenue par ponction, riche, et l'histologie en font une forme de début (splénomégalie myéloïde I). L'évolution en est classiquement longue.

B - Forme érythroblastique, décrite par Di GUGLIEMO, n'a pas été retrouvée sauf observation 4I où l'érythroblastose périphérique atteignait 28 p I00.

C - Forme hyperthrombocytaire. Une seule observation (obs. 38), plaquettes I 800 000 par mm3, avec plaquettes dysmorphiques, défaut d'agglutination, formation de gros amas en fin d'étalement.

D - Formes leucémoïdes. Le chiffre leucocytaire pouvant atteindre 250 000 (obs. I5). Elles posent un difficile problème diagnostic avec la leucémie myéloïde chronique. Dans ces cas nos malades ont été alors traités par de nombreuses séances de radiothérapie splénique ou osseuse. Il n'y a pas eu de biopsie au stade initial de l'évolution. C'est dire la possibilité de passage d'une affection à l'autre, et la nécessité de faire précocément, avant tout traitement, une biopsie.

E - On a décrit des formes réticulo-endothéliales s'apparentant aux réticuloses évolutives. Elles posent le problème des métaplasies myéloïdes secondaires au cours des réticuloses malignes.

F - Enfin, parmi les quatre observations de maladie de Vaquez transformée en splénomégalie myéloïde, il faut surtout insister sur celle de :

I - FOL... Victor (obs. 3). A 48 ans, en Octobre I957, début de la maladie : asthénie et épistaxis font remarquer l'érythrose faciale et découvrir une splénomégalie et une polyglobulie à 6 500 000 globules rouges avec 20 000 globules blancs dont 90 % de polynucléaires neutrophiles et 500 000 plaquettes. Le volume sanguin est à 8 000 cc dont 4 300 de volume globulaire, hématocrite à 62 %. Le diagnostic de maladie de Vaquez est porté, mais l'évolution de cette maladie est un peu particulière. Pendant la première période d'Octobre I957 à Juin I960

le malade reçoit une série de doses de P.32 ; chaque fois l'efficacité est modeste, la récidive très rapide et l'on doit compléter son action par de très nombreuses saignées.

- II.I957	7 mc	7,5 millions de globules rouges, pas de rémission
- 2.I958	5 mc	7,7 à 5,I millions
- II.I958	8 mc	8,7 à 5,7 millions
- 7.I959	8 mc	7,5 à 6,9 millions
- I0.I959	I0 mc	7,8 à 6,4 (I5.I.60)

Un essai de Myleran, I,5 comprimé par jour pendant presque deux mois, est sans effet.

- 5.I960	I0 mc	soit au total, 48 mc en trente mois.

On était donc en présence d'une polyglobulie résistante au Myleran et au P32 mais grave avec une asthénie très importante et des céphalées rebelles. Durant cette même période les globules blancs variaient selon les cures de P32 de 2000 à 3000 par mm3 et les plaquettes de 500 000 à 200 000. La moelle restait riche et érythroblastique. L'enquête étiologique, en particulier rénale, ne retrouvait aucun élément permettant de penser à une polyglobulie secondaire. Un seul point curieux, sa femme est également polyglobulique, mais il ne semble s'agir que d'une pure coïncidence.

En juin I960 s'ouvre la deuxième période évolutive de la maladie. En effet l'administration de la sixième dose de P.32 est pour une fois efficace et trois mois après, en Août I960, la numération sanguine montre : 4,6 millions de globules rouges, 5 000 globules blancs, I80 000 plaquettes par mm3.

En septembre I960, une anémie apparait à 3,2 millions avec 8.200 globules blancs, I70 000 plaquettes, ce qui fait envisager le diagnostic d'aplasie thérapeutique bien que la moelle soit assez riche, de transformation aiguë (augmentation des formes jeunes), d'ostéomyélosclérose.

En décembre I960 le tableau se complète. A l'anémie s'associent une très forte anisopoïkilocytose, une thrombopénie, surtout une érythroblastémie I à IO %, une myélémie 26 % et la moelle, aux examens répétés, est pauvre et granuleuse. Le splénogramme montre une franche métaplasie érythromyéloïde. La biopsie de moelle est fibreuse avec de nombreux mégacaryocytes dystrophiques, mais il persiste des éléments granuleux et des cellules jeunes en petit nombre (splénomégalie myéloïde 2).

Au total, s'agit-il d'une splénomégalie myéloïde d'emblée (mais l'on n'a pas de biopsie osseuse au stade initial), d'une splénomégalie myéloïde secondaire à la maladie de Vaquez ou provoquée par les très fortes doses de radio-phosphore (48 mc).

Ce malade est actuellement sous surveillance, transfusé (?) à intervalles réguliers, il reçoit du Cortancyl et de l'INH ; son état est encore assez satisfaisant.

2 - FIL... André (obs. 4) présente une maladie de Vaquez depuis I943, il avait alors 3I ans. Il a été traité successivement par des saignées, de la radiothérapie sur la rate, sur les os plats, (2 400 r), de la phényl-hydrazine, mais jamais de P32.

En Juin I96I, dix-huit ans après le début de sa maladie, il présente un tableau clinique, hématologique et histologique typique de splénomégalie myéloïde de type I. Les radiographies osseuses sont normales sauf au niveau du crâne où l'on peut noter des géodes. Ce malade est roumain, son père est décédé d'une polyglobulie avec érythrose.

3 - OST... Léon (obs. 2). En I952 à 48 ans, découverte d'une maladie de Vaquez traitée par radiothérapie (I0 à I5 séances). En I953, 6 mc de P32 par voie buccale. En I960, tableau de splénomégalie myéloïde I typique.

4 - BRE... Eloi (obs. I). Histoire clinique identique : apparition d'une splénomégalie myéloïde après une maladie de Vaquez traitée successivement par radiothérapie et P32, de I952 à I960.

DIAGNOSTIC

Sans revenir sur les problèmes posés par la leucémie myéloïde chronique et la maladie de Vaquez, il faut cependant souligner la nécessité de faire une biopsie osseuse, absolument sans danger, devant tout tableau hématologique suspect de splénomégalie myéloïde, examen qu'il faudrait faire de parti pris dans les leucémies myéloïdes chroniques et la maladie de Vaquez au début.

Il faut enfin souligner l'importance des recherches étiologiques non seulement à la recherche des classiques cancers et tuberculose, mais aussi d'une radiothérapie ancienne, d'une parasitose (paludisme, amibiase) ou d'une lésion parotidienne.

PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

A la fin de cette étude peut-on essayer une interprétation de cette affection hématologique ?

Rappelons d'abord brièvement les deux explications principales qui en ont été données : la théorie de la vicariance hétérotopique et de la maladie initialement inflammatoire médullaire qui a eu pour elle de nombreux partisans (ASKANAZI, Di GUGLIEMO). Outre les analogies soulignées par P.E. WEIL entre l'hématopoïèse foetale hépato-splénique et le tableau hématologique de la splénomégalie myéloïde, on peut imaginer la possibilité d'une insuffisance médullaire primitive et progressive dans la splénomégalie myéloïde et secondairement une mise en route du système de suppléance hépato-splénique. Cette vicariance myéloïde permettrait d'expliquer la présence dans le sang périphérique de deux

types de populations sanguines, les unes d'origine médullaire, les autres d'origine splénique essentiellement (courbe des diamètres étalée di ou trimorphe). Enfin la splénomégalie est de plus en plus considérable au cours de l'évolution alors que la moelle devient très pauvre, fonctionnellement nulle.

Les épreuves isotopiques en confirmant l'érythropoïèse hépato-splénique et en montrant la très faible valeur fonctionnelle de la moelle dans la série rouge, viennent apporter quelques arguments à cette hypothèse.

La théorie de la maladie systématisée diffuse réticulo-fibromyéloïde expliquerait mieux les anomalies constatées par biopsie osseuse dans la splénomégalie myéloïde. En effet la constatation au début de l'évolution d'une moelle riche et hyperactive, l'importance et la précocité de la réticulose médullaire, le caractère hypertrophique des cellules mégacaryocytaires et les lésions des fibres réticulaires qui s'épaississent et se dissocient seraient en faveur d'une réticulose primitive.

Enfin les formes de passages entre maladie de Vaquez et splénomégalies myéloïdes, la possibilité dans la leucémie myéloïde chronique d'une vicariance splénique (obs. 7, HAY... Gaston), le mode de terminaison myéloïde de deux de nos observations (obs. IO et II) avec pour l'une d'elle la diffusion (obs. ii) dans tous les viscères de cellules myéloïdes, sont autant d'arguments en faveur de l'origine voisine de ces affections. DAMESHEK a parlé à leurs propos de syndrome myélo-prolifératifs.

Plus que sur les hypothèses théoriques, il faut noter dans les cinquante observations de splénomégalies myéloïdes quelques faits importants, étiologiques en particulier ;

I - Peut-on rapporter pour partie l'étiologie de certaines splénomégalies myéloïdes à un élément racial israélite d'Afrique du Nord essentiellement (I4 p IOO en effet de nos observations). Des recherches en cours auraient mis en évidence une anomalie chromosomiale (acquise ou

congénitale ?). La fréquence des consanguinités dans les ascendants israélites en Afrique du Nord pourrait expliquer la survenue plus fréquente ici d'anomalies chromosomiques. Notons qu'une affection aujourd'hui mieux connue, la maladie périodique ou fièvre méditerranéenne touche la même ethnie. SOHAR E., PRASS M., HELLER H. (Génétics of familial mediterraneen fever ; Arch. int. Méd. I96I, I07, 529) viennent récemment d'insister sur le caractère familial et héréditaire de cette affection, génétiquement transmissible. Ils ont mis en évidence un certain nombre de caractères qui plaident fortement en faveur du caractère récessif autosomique du gène responsable de l'affection : de plus ils émettent l'hypothèse que la symptomatologie clinique (douleurs, accès fébriles et articulaires) et la complication viscérale grave (amylose rénale) représenteraient deux manifestations de la même maladie étant deux caractères phénotypiques indépendants, mais l'un et l'autre déterminé par un même et unique gène anormal.

2 - Existe-t-il une prédominance marquée de la maladie autour du bassin méditérranéen ? L'amibiase et le paludisme sont-ils des éléments étiologiques possibles ? Le paludisme chronique n'existe pas pas ou du moins n'a aucune traduction clinique. Par contre l'amibiase chronique et inapparente existe ; elle est très répandue autour du bassin méditerranéen.

Quoiqu'il en soit six malades (I2 p I00) ont des antécédents nets de paludisme, trois malades dont deux paludéens des antécédents d'amibiase.

3 - Si nous avons noté des antécédents rappelant le syndrome de SJOGREN, chez quatre malades (8 p I00), nous n'avons pu chez aucun vérifier par sialographie l'atteinte parotidienne (car la sécheresse de la bouche est le signe fonctionnel le plus constant), ni étudier par les tests classiques (rose bengale, test de Schirmer) la possibilité d'une atteinte lacrymale. Elle était d'ailleurs absente chez nos malades, mais peut-être infra-clinique. Dans le syndrome de SJOGREN l'atteinte des muqueuses respiratoires, digestives, génito-urinaires est possible ; elles n'ont

pas paru très fréquentes dans les aplénomégalies myéloïdes, sauf les infections urinaires (et il est diffeicile de les attribuer alors à la compression rénale par la splénomégalie, car sur les urographies intraveineuses l'on n'a noté qu'un refoulement du rein, sans compression des voies excrétrices). Notons enfin que l'histologie des glandes salivaires révèle dans cette affection la disparition des acini glandulaires, leur remplacement par des cellules rondes inflammatoires, ces éléments se situant dans des travées de sclérose. L'atteinte des glandes salivaires est d'ailleurs bien connue dans les hémopathies.

Si nous avons insisté sur cette affection très rare, (SJOGREN en a décrit dix-neuf cas en dépouillant 36 000 fiches ophtalmologiques) c'est pour en souligner les rapports avec d'autres collagénoses, c'est pour noter que LERICHE attribuant une origine vasculaire à toute atrophie tissulaire, a amélioré considérablement un malade en sectionnant le nerf vertébral des deux côtés (sympathectomie).

Est-il possible de rapprocher tous ces faits disparates, syndrome myéloprolifératif, affection génotypique, d'attribuer une valeur significative à ces étiologies et à ces renseignements anamnestiques ? (Radiothérapie 8 p I00, paludisme et amibiase I2 p I00, lésion buccales mal définies 8 p I00). Existe-t-il des lésions inflammatoires chroniques associées aux lésions des organes hématopoïétiques (otites chroniques 6 p I00, ulcères gastriques 6 p I00). Notons que ces "étiologies" peu notables pour chacune d'elles sont assez convaincantes au total, d'autant qu'elles ne se recoupent, en dehors du paludisme et de l'ethnie (israélite d'Afrique du Nord), qu'une fois (obs. 54. Radiothérapie et lésions buccales). Par quels mécanismes des métastases néoplasiques osseuses souvent très localisées peuvent-elles engendrer des lésions hématopoïétiques diffuses ? D'ailleurs la preuve formelle de ces métastases (présence de cellules non hématopoïétiques dans la moelle) n'a pas été apportée formellement chez nos trois malades. Bien plus, l'une d'entre elles a été autopsiée et l'on n'a pas retrouvé de métastases (hormis un ganglion axillaire). La rate était myéloïde et fibreuse, le tableau clinique et évolutif avait d'ailleurs été de bout en bout celui d'une splénomégalie myéloïde.

Ainsi le dénominateur commun des splénomégalies myéloïdes semble être anatomique : riche et mégacaryocytaire au début de l'évolution, moelle fibreuse en fin d'évolution. Les causes déclenchantes de la maladie nous sont inconnues, elles semblent multiples (cancers, maladie de Vaquez, radiothérapie sont classiques, nous avons vu qu'il en est peut-être d'autres). Quels mécanismes communs peuvent-ils être incriminés ? : allergiques (mais c'est un mécanisme si souvent invoqué, bien peu souvent prouvé) ou vasculaires ? Et alors s'agit-il d'une thrombose, d'un athérome ou de troubles vaso-moteurs localités ; atteinte du tissu conjonctif enfin (lésions des fibres de réticuline des organes hématopoïétiques).

TRAITEMENT

I - L'hépatothérapie, les vitamines, en particulier la vitamine BI2 sont sans intérêt. Lorsqu'ils sont donnés avec succès, cela semble correspondre au stade initial de la maladie, bien supportée spontanément.

2 - Il en est de même du fer qui a permis à certains d'obtenir une amélioration importante de l'anémie.

3 - Les corticoïdes, essentiellement la delta-cortisone semble utile d'autant plus qu'il existe une hémolyse splénique ou un tableau qui rappelle ce qu'il est habituel d'appeler "hypersplénique". Son efficacité à faibles doses discontinues est un des meilleurs arguments pronostiques au stade initial de l'évolution. Peut-être même serait-il intéressant d'étudier avant traitement et sous traitement corticoïdes le métabolisme du radio fer dans les splénomégalies myéloïdes.

4 - Les transfusions sont souvent indispensables chez des malades fatigués et très anémiques. Elles n'ont qu'une action substitutives et ne

présentent d'intérêt que lorsque l'anémie est suffisamment importante pour entrainer des manifestations fonctionnelles. Ces transfusions sont assez vite mal supportées ; elles peuvent s'accompagner d'accidents d'hémolyse (obs. II et I7). Par leur répétition elles peuvent entrainer une hémochromatose (obs. I7).

Au total il semble que l'on doive s'abstenir de transfusions tant que la numération des globules rouges est supérieure à trois millions par mm3.

5 - La radiothérapie splénique a été utilisée par de nombreux auteurs, et ce d'autant plus que certains malades au début de leur évolution ont été pris pour des leucémies myéloïdes chroniques ou des maladies de Vaquez. Il est des cas heureux où la diminution du volume de la rate a coïncidé avec l'amélioration de l'anémie et la diminution ou la disparition de la myélémie. Ce traitement parait peu logique lorsque l'on attribue une vicariance hématopoïétique au foie et à la rate. Mais sur l'aspect histologique de la moelle au début de l'évolution, moelle riche, on peut obtenir une amélioration, (par quel mécanisme ?). Par contre au stade de moelle fibreuse la radiothérapie splénique ne peut qu'aggraver l'état clinique et hématologique (anémie, leucopénie, accentuation de la tendance hémorragique). C'est souligner à nouveau l'importance de la biopsie osseuse lorsque l'on voit un malade atteint de splénomégalie myéloïde.

6 - La splénectomie a également été tentée ; elle a même été faite souvent sans diagnostic précis. Elle pose les mêmes problèmes étio-pathogéniques. Notons que nos doeux malades splénectomisés (obs. I7 et I8) ont déjà une évolution particulièrement longue, respectivement de treize à cinq ans. La splénectomie a été faite au début de l'évolution de la maladie. Ces deux cas ne permettent pas de conclure, mais sont à rapprocher des améliorations obtenus ainsi par certains.

7 - Le myleran a été donné dans les splénomégalies myéloïdes avec de fortes leucocytoses. Il n'a guère d'action sur le volume de la rate,

ne fait que baisser que partiellement le chiffre des leucocytes (et cela peut être un argument diagnostic) et ne devra être prescrit qu'avec très grande prudence.

Le radiophosphore enfin a été utilisé dans les formes à début polyglobulique, dans les polycythémies survenant après splénectomie (obs. I9).

En conclusion, l'abstention thérapeutique est parfaitement justifiée tant que la tolérance clinique et hématologique est bonne et tant que les trois lignées sanguines sont à peu près équilibrées. La splénectomie n'est possible qu'au stade initial, d'où l'importance de la biopsie osseuse, n'est indiquée valablement qu'après un traitement corticoïde d'épreuve et lorsque l'hémolyse splénique est importante. Peut-être d'ailleurs faudrait-il étudier par artériographie l'état de l'artère splénique avant cette intervention et pourrait-on revoir à l'autopsie l'état des vaisseaux irrigant la moelle.

CONCLUSIONS

A propos de soixante observations de splénomégalies myéloïdes, on retrouve les caractères cliniques et hématologiques classiques : métaplasie myéloïde de la rate à prédominance érythroblastique avec comme corollaire : anémie, myélémie, anomalie morphologique des globules rouges.

Au point de vue étiologique l'on note dix splénomégalies myéloïdes secondaires : maladie de Vaquez ou cancers. Dans ce dernier cas il s'agit toujours de cancer du sein irradié, alors que tous nos malades subirent une enquête étiologique minutieuse à la recherche d'une néoplasie digestive ou rénale (90 séries de radiographies). Parmi les cinquante cas de splénomégalies myéloïdes en apparence primitives, il faut souligner l'existence dans les antécédents d'intoxication benzolique (6 %), de radiothérapie (IO %) de paludisme (I2 %).

La biopsie osseuse (et cinquante deux prélèvements médullaires ont été analysés) permet de distinguer en effet schématiquement trois stades dans l'évolution de cette affection : moelle très riche et mégacaryocytaire au début, puis apparition d'une sclérose dans une moelle toujours riche, enfin moelle scléreuse très pauvre. Le stade terminal semble assez voisin de celui des autres syndromes myélo-prolifératifs. Les deux seules autopsies ont en effet montré une moelle myéloïde à nouveau riche, où seule la sclérose permettait de rattacher l'image histologique à une splénomégalie myéloïde. Le sang périphérique et la moelle obtenue par ponction étaient ceux d'une leucose aiguë. D'ailleurs pour un malade la diffusion de cellules rondes dans tout l'organisme venait confirmer ce diagnostic.

Les lésions radiologiques sont moins univoques qu'il n'est classique de le dire, elles ne sont d'ailleurs pas toujours en rapport avec l'étape évolutive de la maladie (jugée par l'histologie, mais aussi par la clinique).

Une dizaine de malades ont été explorés par le fer et le chrome radioactif : la moelle dont l'insuffisance est variable, et la rate qui est le plus souvent érythropoïétique, ont, ensemble, une activité érythropoïétique qui est généralement déficiente, qualitativement au moins. L'hémolyse est fréquente, le plus souvent splénique.

Au point de vue évolutif enfin, on peut opposer deux groupes de malades : un groupe où l'évolution est particulièrement lente et qui correspond aux descriptions classiques, un groupe où la maladie semble brûler les étapes ; en quelques mois la mort survient, alors même que la maladie avait été dépistée tôt (comme en témoignent les biopsies osseuses).

On peut encore noter que parmi les malades ayant été longtemps suivis, se trouvent tous les malades ayant initialement de fortes leucocytoses, que ceux d'entre eux qui eurent les plus fortes furent pris pour des leucémies myéloïdes chroniques et traités comme tels. On peut soulever l'hypothèse dans ces cas de splénomégalie myéloïde induite par la radiothérapie splénique. Enfin, deux malades splénectomisés sans diagnostic précis font partie du groupe à longue évolution. Quoiqu'il en soit, le grand nombre de malades encore sous surveillance régulière ne permet pas de conclusions formelles.

	Sexe	Age	Antécédents	Début	Traitements antérieurs	Diagnostic de S.M.	Traitements	Durée	Diagnostic et Remarques
1. B.. E.	m	54	1952. Vagues, érythrose faciale, splénomégalie	1952	Rx. Os longs rate, 8 séries : 7 ans, 6 mc P32 en 1959.	4.1960	Misulban. Transfusions va bien.	9 ans	S M ?
2. O.. L.	m	48	1952. Erythrose faciale. G.R. 7m. Splénomégalie.	1952	Rx. spléniques, 15 séances 6 mc P32 en 1954.	10.1960	Corticoïdes. 1961 va bien.	9 ans	S M 1
3. F.. V.	m	48	10.57. Erythrose faciale. Epistaxis. Splénomégalie.	1957	48 mc P32 en 30 mois. Résistance.	12.1960	Transfusions. Va bien.	4 ans	S M 2
4. F.. A.	m	32	1942. Erythrose. Splénomégalie.	1943	Saignées ++. 54 Rx. spléniques et os longs.	6.1961	Corticoïdes. Transfusions. Fatigue.	18 ans	S M 1
5. D.. M.	f	47	1955. Cancer atypique sein G. Amputation. 1956 ovariectomie bilatérale. Rx 3.000 r.	1957			Corticoïdes. D.C.D.	2 ans	
6. D.. T.	f	73	1957. Découverte splénomégalie. SJOGREN.	1958	Mét.médullaires. Petit noyau sein.		D.C.D.	2 ans	S M 3
7. H.. G.	m	47	1957. Asthénie, amaig. tr. digestifs. Splénomégalie.	4.58	S.M. Misulban		Purinéthol. Cort. Tr. D.C.D.	2 ans	L M C
8. F.. A.	m	51	1957. Evolution rapide en 5 mois d'une histio-sarcomatose avec très importante splénomégalie.	12.60	S.M. Corticoïdes		Transfusions. D.C.D.	5 mois	Histio-sarc. S M 1
9. L.. P.	f	52	. Névrite cervico-brachiale dr. 12 séances de Rx sur la colonne cervicale en 1941 et 1953.	4.61	S.M. Purinéthol		Corticoïdes	6 mois	S M 2 Hist.sarc. ?
10. P.. B.	f	37	1943. Splénomégalie. 47 Anémie. Rx.spl. 7 séances. 47-56 ss trait. Tumeur blanche genou 1913.	1956	L.M.C. Purinéthol Misulban	1957	Misulban. Cort. Transf.	14 ans D.C.D.	S M 1 S M 2 L.A.
11. S.. S.	f	54	. Aucun antécédent. Amaigrissement. Splénomégalie.	1955	Misulban. Transfusions.	1955	Corticoïdes. Transf. Chocs.	5 ans D.C.D.	S M 3 T. aiguë
12. J.. G.	m	64	. 3 Interventions mastoïde G. Bensène jusqu'en 1940.	5.59		5.59	C. Transf. Misulban	2 ans D.C.D.	S M 1
13. L.. M.	m	67	. 3 ans Maroc. Asthénie. Amaig.	8.58	Splénomégalie Rx.spl. (7 s). L.M.C.	10.59	Transfusions	16 mois D.C.D.	S M 3
14. A.. L.	f	44	. Pâleur. Asthénie.	5.58		5.58	B12. T. Misulban	1 an D.C.D.	S M 1
15. C.. J.	f	50	1953. Pâleur. Spl. G.B. 250.000	1953	L.M.C. Rx. spl. T.	10.60	Misulban T.	8 ans D.C.D.	S M 3
16. S.. G.	f	51	. Amaigrissement 10 kg.	1.58		1.58	C.T.	2 ans D.C.D.	S M 1

Vagues

Cancer

	Sexe	Age	Antécédents	Début	Diagnostic initial	Traitements antérieurs	Diagnostic de S.M.	Traitements	Durée	Diagnostic et Remarques
17. B.. R.	m	37	1948. Hématémèse. Splénectomie : rate fibreuse ?	1948		Splén. Trans.	10.57	T +++ C. 5.61 va bien.	13 ans	S M 3
18. B.. L.	m	27	1956. Splénectomie (infarctus)	1956		Spl. P32 7mc	1958	5.60 va bien.	5 ans	S M 1
19. L.. R.	f	36	1952. Asth. Amaig. 58 ictère PB foie 1954. Os dur.	1952	Anémie. Splénom.	INH 4 ans B12 Foie	5.58	Surveillance. Va bien.	9 ans	S M 1
20. G.. P.	m	50	1953. Splénomégalie. Rx spl (7). 54 leucobl. méd.	1953	Hépato-Splénomég. L.M.C.	Rx. Splénique	7.57	Abstention. Va bien.	8 ans	S M 3
21. G.. R.	m	54	Aphtes buccaux depuis 50 (B6)	1953	Splénom. Myél.	Médrol. Triam.	1953	Anti.T. Périton.T. Va bien.	8 ans	S M 3
22. D.. F.	f	40	Psoriasis depuis 39. Ovariect. 50. Ulcus D. Asthénie. Amaig.	6.55	Anémie	Cobalt	1955	Ss traitement.Va bien.	6 ans	(inint.)
23. D.. J.	m	60	Ethyl. ++	6.56	L.M.C. Poly.	Misulban	6.56	Ss traitement.Va bien.	5 ans	
24. C.. R.	m	63	Ethyl.	1957			4.57	Ss traitement.Va bien	4 ans	
25. B.. A.	m	42	Trauma flanc G. Spl. H.T.A.	1957			9.57	Ss trait. Régression rate.	4 ans	S M 1
26. E.. E.	f	56	T. pulm. Hystérectomie.	4.58	Anémie	Transfusions	8.58	Transf.(20). Va bien.	3 ans	S M 3
27. C.. M.	m	66	Asthénie. Amaigrissement	12.58			12.58	Ss traitement.Va bien.	3 ans	S M 1
28. H.. M.	f	47	Tunisienne. Asthénie. Amaigrissement 10 kg.	1958	Splénomégalie	B12	12.60	Corticoïdes intermittents Rate tumorale énorme.	3 ans	S M 2
29. C.. L.	m	60	1957. Erythroblastose.	1957	Anémie H.	T. B12 C.	6.60	Cortancyl. Transfusions;	3 ans	
30. B.. J.	f	50	Asthénie. Amaigrissement.	1958	Splénom. Myél.		3.58	C. discontinue, très bons résultats.	3 ans	S M 1
31. E.. G.	m	67	1958. Phlébites à répétition.	12.59	L.M.C.	Misulban Rx.spl.	11.60	Misulban, Cort. Va bien.	3 ans	S M 3
32. E.. F.	m	48	1951. Rx sur les parothyroïdes. Amaig.	4.58			4.58	T. B12. Va bien.	3 ans	S M 2
33. T.. E.	m	63	Suppuration otitique chr. 1914.	6.59	Splénomégalie.		3.60	INH. Strepto : T. spl.	2 ans	SM1 T. Spl. ? PB hépatique.
34. D.. R.	f	57	Otites. SJOGREN. Fibrome. Amaig.	6.59	Splénomégalie.		7.60	T. Misulban	2 ans	SM2 SM3
35. D.. E.	m	58	Ulcus duod. Palu. Erythr. Amaig.	12.59	Paludisme.		12.60	Sans traitement.	2 ans	S M 1
36. N.. G.	m	62	1956. Syncopes anémiques.	1959	Anémie.	Transfusions.	10.60	C. ss effets. T ++ (113)	2 ans	
37. C.. R.	m	19	Typhoïde -60- Angine à monocyte. Benzène (chaudronnier)	8.60			10.60	Va bien sans traitement régression rate .	1 an	S M 1
38. R.. J.	f	64	Asthénie. Amaigrissement.	11.60			11.60	Ss trait.(Misulban 3 jours)	1 an	S M 3
39. L.. M.	f	66	56.61 Erosions buccales paroxystiques.	3.61			3.61	T.	1 an	S M 2

	Sexe	Age	Antécédents	Début	Diagnostic initial	Traitements Antérieurs	Diagnostic de S.M.	Traitements	Durée	Diagnostic et Remarques
40. L.. R.	f	54	Erythrose faciale. Amaigrissement. Crise de goutte.	2.60			10.60	Sans traitement. Va bien.	1 an	S M 1
41. L.. M.T.	f	54	Fibrome. Pâleur. Amaigrissement 1.61	6.61	Anémie		9.61	Transfusions.	1 an	
42. B.. S.	f	35	Communication interventriculaire. Osler 1958. S.	1958	Osler		6.61	Transfusions.	1 an	S M 3
43. G.. A.	f	62	Lésions véruqueuses linguales 10 ans. A. Amaigrissement.	12.60			12.61	Transfusions.	1 an	S M 3
44. A.. C.	m	53	Paludisme. Amibiase.	8.61			8.61	Transfusions.	4 mois	S M 3
45. P.. R.	m	54	Algérie. Paludisme. Amibiase.	5.61			5.61	Sans traitement.	6 mois	
46. P... M.	f	48	Aucun antécédent. Amaigrissement.	2.58			2.58	Sans traitement.	non suivi	S M 3
47. B.. L.	m	42	Asthénie. Amaigrissement.	1944			1945	Misulban. Transfusions.	"	
48. D.. F.	m	38	Splénomégalie examen systématique	1958			5.58	Sans traitement	"	
49. M.. C.	m	72	Douleurs angineuses : anémie.	11.59	T.		11.59	Transfusions. Cortancyl bons résultats.	"	S M 3 PB Foie
50. S.. V.	m	44	Depuis 1953 donneur de sang. 1955, splénomégalie modérée.	1955			1.60		"	S M 2
51. S.. C.	f	53	Appendicectomie. Asthénie. Amaigr.	9.60			9.60		"	S M 2
52. V.. E.	m	49	Asthénie. Amaigrissement.	4.57			4.57	Transfusions. Cortancyl.	"	
53. L.. L.	m	69	Ulcus duodénal.	6.60			12.60	Cortancyl, bons résultats sur l'anémie.	"	S M 2
54. H.. A.	f	72	Sécheresse buccale. Aphtes. Rx sur fibrome à 42 ans.	1.60			6.60	Transfusions.	"	
55. H.. S.	m	56	1951, paludisme	1951	Anémie	Vit. B 12	6.54	Transfusions	"	
56. B.. R.	m	52	Kyste dermoïde sein 1948.	1958			2.60	Transfusions	"	S M 1
57. Z.. H.	f	51	Amaigrissement.	1957			6.57		"	S M 2
58. B.. H.	m	78	Asthénie, amaigrissement, hémorragie intestinale.	1960	Anémie	Transfusions	11.61	Transfusions	"	S M 3
59. D.. G.	f	56	Tuberculose familiale ancienne.	10.60			10.60	Transfusions. INH.	"	
60. C.. J.	f	71	Cancer sein opéré en 1955	10.59	S.M.		10.59	Sans traitement	2 ans	S M 1 Cancer sein

	Réticulocytes	G.R.10^3	Hb %	Anisocytose Poïkilocytose Polychromatophilie	Plaquettes 10^3	G.B.	Polynucléaires N	Polynucléaires E	Polynucléaires B	Lympho	Mono	Myélémie Méta-myélo	Myélémie Myélo neutro	Myélémie Pro-myélo	Myélémie Myélo blastes	Erythroblastes	Monoblastes	Diagnostic histologique et Remarques
1. BRE... Eloi		3.220	59	A P P	180	70.000	85	3	2	-	-		2			2		
2. OST... Léon	6 %	3.440	65	A P P	220	10.600	90	3	2	3	-	1	1			3		S M 1
3. FOL... Victor		2.980	41	A P P	160 md	10.000	72	1	1	13	2	6	3	2	1	1		S M 2
4. FIL... André	9 %	3.220	85	A P P	120 md	6.800	79	1	0	7	3	4	2	2	1		1	S M 1 VAQUEZ
5. DUB... Marie		1.920	30	A	40	8.000	87	2	0	13	-	8	10			23		
6. DAV... Tatiana		3.300	50	A P P	195 md	5.600	63	1	5	19	6	4		2		6		S M 3 CANCER
7. HAY... Gaston		2.940	50	A P p	250	60.000	76			-	-	17	6	1		35		L M C
8. FIL... André		3.820	76	A p	280 m	2.000	17	2	0	37	35	1	6	2				S M 1 (histio.Sarc. promyélo ?)
9. LEF... Philomène	3 %	4.100	73	A p P	450 md	8.400	42	2	0	21	1	7	4	4	6	5	10	S M 2 (histio.Sarc)
10. POM... Berthe		3.440	70	a p	280	31.600	81	2	1	4	2	3	3	2			1	SM1 SM2 LA
11. STE... Stanislava		3.240	65	A P P	300 md	11.800	73	7	-	13	7	1	-	-		2		S M 1
12. JOS... Georges	1 %	4.200	82	a p p	450	19.000	65	11	1	8	0	8	6					S M 1
13. LAF... Maurice	8 %	2.200	41	a p p	360	24.800	86	2	-	4	5	3				8		S M 1
14. AUD... Louise		2.400	47	A	280 m	31.400	61	2	5	8	-	5	9	2		2	8	S M 1
15. COL... Jeanne	5 %	2.640	51	A P P	1.000	19.200	63	0	5	-	2	12	6	10	2	4		S M 3
16. SAL... Germaine		3.7 40	73	A P P		11.100	69	2	0	18	3	5	3					S M 1
17. BES... René		1.940	40	A P P	240	10.600	60	3	1	30	-	3	1					S M 3
18. BEN... Louis	0,5 %	5.780	75	A	1.000 md	11.800	68	6	0	20	6							S M 1

	Réticulocytes	.R.10^3	HB %	Anisocytose Poïkilocytose Polychromatophilie	Plaquettes 10^3	G.B.	Polynucléaires N	E	B	Lympho.	Mono.	Myélémie Méta-myélo	Myélo-neutro	Pro-myélo	Myélo blastes	Erythro-blastes	Mono-blastes	Diagnostic histologique et Remarques
19. LEM... Raymonde		3.400	65	a.p.p.	210 m	5.600	54	0	1	14	9	7	8	7				S M 1
20. GRO... Pierre		3.840	75	a.p.	350 m	20.600	72	4	0	7	0	8	8		1			S M 3
21. GAT... Raymond	3,5	3.800	59	A P P a	180 md	7.400	46	0	1	16	10	20	3			1	3	S M 3
22. DOL... Fernande	3,5	3.100	65	a p p	225	5.000	83	1	1	5	10	13	11	3		1		(ininterp.)
23. DUG... Jean		4.980	100	a p	280	45.000	84	-	3	3	3	6		1		1		
24. CHA... René		4.780	90	A P P	210 m	16.600	80	0	1	6	2	4	7			2		
25. BON... Adrien		4.140	80	a p p	300	7.200	69	1	1	20	7	2						S M 1
26. BUR... Elise	6	2.660	47	A P P	240 m	7.400	70	1	1	14	19	1	4					S M 3
27. CEL... Maurice		3.120	70	A P P	800	11.800	65	4	1	6	3	10	6	2			2	S M 1
28. HAD... Marie	8,5	2.210	48	A P P	80	5.400	58	9	0	20	5	2	6			8		S M 2
29. CHA... Lucien	2,2	3.500	70	A P P	320 md	7.200	66	1	0	18	10	4	1					
30. BOR .. Julie		2.840	56	P P	235	6.800	59	2	9	20	2	5	3					S M 1
31. ELO... Georges		3.160	62	A P P	340 md	80.400	49	1	7	1	2	16	14	8		2	2	S M 3
32. ERE... François		3.640	82	P	500	11.400	86	1	-	5	6	1						S M 2
33. TRE... Emile		3.700	70	A p p	280	14.600	81	1	2	9	7							S M 1 Tub. spl. ?
34. DES... Renée		4.020	75	a p p	310 m	12.600	63	0	5	19	5	8	4	3		8	3	S M 2 - S M 3
35. DEN... Etienne	0,4	6.200	123		230	11.800	81	4	0	11	4							S M 1
36. NOI... Georges	0,5	5.800	75	A p	430 m	8.600	54	2	5	14	4	4	1	1			15	
37. CHA... Raymond	7	4.570	88	A P P	500	10.400	60	3	3	11	6	7	7	3		2		S M 1
38. ROY... Jeanne	4	3.300	62	a p p	1.800 d	10.000	55	3	7	10	3	14	5	2	1	10		S M 3
39. LAR... Marguerite		4.880	99	A P	260 md	18.400	70	3	0	10	17	1	2			3		S M 2

	Réticulocytes	G.R10^3	HG %	Anisocytose Poïkilocytose Polychromatophilie	Plaquettes 10^3	G.B.	Polynucléaires N	E	B	Lympho.	Mono.	Myélémie Méta-Myélo	Myélo Neutro	Pro-myélo	Myélo blastes	Erythroblastes	Monoblastes	Diagnostic histologique et Remarques
40. LEQ.. Renée	1,2	5.420	106		360 m	24.800	86	2	0	4	5	3						S M 1
41. LEO.. M. Th.		2.780	39	a p p	85	6.800	57	2	1	19	2	14	7	1		28		
42. BUR.. Solange		2.840	53	A P	660	20.200	56	3	3	7	4	7	15		2	6	3	S M 3
43. GRU.. Angèle		3.100	59	A P P	500 md	3.200	38	1	8	25	5	5	2	6		11	9	S M 3
44. ARM.. Charles	7,2	2.280	35	A P P	130 md	8.600	62	0	0	15	-	16	5	-			2	S M 3
45. PEG.. René	2,3	3.620	76		260	10.000	70	2	3	8	12	1	4					
46. PIA.. Marguerite		3.440	70	a p p	280 m	5.600	45	0	1	19	7	13	13	1				S M 3
47. BAE.. Lazare		2.800	55	a p	250	29.600	60	-	-	1	-	20	18	1		4		
48. DUH.. François		3.460	67	A P P	265 md	8.000	76	-	2	6	5	5	6			2		
49. MAR.. Charles		2.780	53	a p p	290	6.600	63	3	-	22	5	3	4			9		S M 3
50. SAP.. Vital		4.860		A p P	280	9.000	81	3	-	12	4							S M 2
51. SAV.. Cira	6	2.920	60	a p p	150	4.200	56	-	3	20	-	9	7			2	5	S M 2
52. VIV.. Edgar	1	1.900	25	A P P a	90	4.400	50	2	2	14	2	19	9	5		8	3	
53. LAN.. Louis		3.380	67	A P	200	6.600	70	2	-	17	11							S M 2
54. HOE.. Alice	2	3.580	67	A P P	500 m	22.400	60	-	1	8	15	5		4	3		4	
55. HAG.. Simon		3.280	58	A P P	200 m	2.100	52	-	-	38	10	1						
56. BAC.. René		3.500	67	A P P m	360 md	7.600	83	4	-	9	2	2				1		S M 1
57. ZEP.. Henriette		4.200	85	A P P	290	22.200	59	1	3	15	17	5	-	6			3	S M 2
58. BLO.. Henri		4.540	92	P	320	5.000	62	-	2	20	5	4	3					S M 3
59. DES.. Germaine		3.560	68	A P	860	17.000	76	4	-	15	1					3		
60. CAR.. Jeanne	2	4.200	74	A P P	450	22.000	85	1	1	3	2	3	3	1		1		S M 1 Cancer sein

	SPLENOGRAMME				MEDULLOGRAMME							BIOPSIE		RADIOGRAPHIE					REMARQUES
	Gr.	Er.	Ly.		Hémobl.	Gr.	E.	Ly.	Pl.	Dureté	Richesse	Richesse	Diag.	Bassin	Fémur	Crâne	Thorax	Colonne	
1. B.E.	51	20	19			88	12			Normale	Pauvre	Tr. riche	S M 1 ?						
2. O.L.	29	55	56			85	14	1			Moyenne	riche	S M 1					Arthr. V.	
3. F.V.												pauvre	S M 2	+	0	0		Vert. +	Vaquez
4. F.A.	49	53	16		1	55	39	5		+++	Peu riche	riche	S M 1	0	0	Géodes	0		
5. D.M.					1	60	37	4		++	Moyenne		Accid.	Décalc.		Géodes	Hile		
6. D.T.	qq	qq				19	62	18		+	Pauvre	Fibreuse	S M 3 ? L A		Tibia	Géodes ++	Hile		Cancer
7. H.G.	31	64	5		2,5	46	49	2			Normale	Riche	L M C	0	0	0	Hile		L M C
8. F.A.	7	26	2	Histio.32 Incident	3	54	34	9		+		riche	S M 1 ?	0	0	0			Histio. Sarc.
9. L.P.	22	50	25	3 pl.	8	22	68	2			Riche	Riche	S M 2	0	0	0			SM2 Histio. Sarc.
10. P.B.	48	26	26			73	24	3			Riche	Riche	SM1 SM2 LA	Décalc.	Décalc.	Lacunes			Autopsie
11. S.S.	80	5	15			68	24	7		+	Pauvre	Riche	SM1 SM2 LA	Décalcification cortisonique avec géodes					Autopsie
12. J.G.	46	40	14		1	73	16	9	1	++	Moyenne	++	S M 1	0	0	-	Hile	Sternum épaissi	
13. L.M.	37	46	11		4	62	32				Peu riche	Très pauvre	S M 3	+	+	0	Hile		
14. A.L.	39	53	8	Incident	10 I	81	4	5			Riche	Riche	S M 1	0	0	0			
15. C.J.	42	58				79	21			++	Très pauvre	Fibreuse	S M 3	Porose	Porose	Géodes		Ostéopor. colonne	
16. S.G.												Très riche	S M 1	+	+	++	0		
18. B.R.	Splenectomise					pas d'éléments				+++	Pauvre	Fibreuse	S M 3	+	+		Hile		
19. B.L.	Splenectomise					59	39	2		+++	Très Riche	Riche	S M 1						

Décès certains

	SPLENOGRAMME				MEDULLOGRAMME							BIOPSIE		RADIOGRAPHIE					REMARQUES
	Gr.	Er.	Ly.		Hémobl.	Gr.	E.	Ly.	Pl.	Dureté	Richesse	Richesse	Diag.	Bassin	Fémur	Crâne	Thorax	Colonne	
19. L.R.	21	45	18			79	3	18		++	Pauvre	Riche	S M 1	Dense	0	0	0		
20. G.P.	43	52	5		2	69	15	7			Pauvre	Pauvre	S M 3	Dense	+	0	Gros hile		
21. G.R.	8	37	55		5	66	21	8		++	Pauvre	Pauvre	S M 3	0	0	0			
22. D.F.	16	29	42	Mono.10		55	24	16	3	+++	Pauvre		Prélev. insuff.	0	0	0			
23. D.J.					1	82	15	2		+++	Riche			+	0	0			
24. C.R.	40	42	18			35	60	5			Très pauvre			0					
25. B.A.	32	14	47			75	12	6			Peu riche	Riche	S M 1	0	0		Hile		Post-Trauma.
26. E.E.	23	31	46			43	40	11		++	Pauvre	Pauvre	S M 3	Dense	0	0	Tuberc. ancienne	Colonne +	
27. C.M.	55	12	30			62	28	4		++	Pauvre	Riche	S M 1	0	0	0			
28. H.M.	34	52	14			70	27				Très pauvre	Très riche	S M 2	0	0	Voute dense	0		
29. C.L.	21	25	54		1	51	34	14		+	Très pauvre		Ininter.	++	++				
30. B.J.						50	34	14	2	+	Pauvre	Riche	S M 1	0	+	0	0		
31. E.G.	51	45	4		2	88	10			+++	Pauvre	Pauvre	S M 3	+	+		Hile	Irrégul. endostale	
32. E.F.	45	17	38			71	19	9		++	Très pauvre	Riche	S M 2	0	Décal.		Hile	Géode	
33. T.E.	61	2	20	Plasm.3		68	30				Riche	Riche	S M 1	0		Micro géodes	Hile +		
34. D.R.	36	43	21			84	13	1			Pauvre	Riche	S M 2 S M 3	Ischio pub. pommelés	Pseudo Paget Sacrum	Ischio	micro nodules		Condensation raréfaction oss.
35. D.E.	incident					71	21	8			Pauvre	Riche	S M 1	0	0	0	Sommet hile		
36. N.G.	80	20		1	B I	68	8	11			Très pauvre			décal.	0				
37. C.R.	20	41	39			69	31			+	Riche	Riche	S M 1	++	+				
38. R.J.	33	55				75	15	7		+	Très pauvre	Pauvre	S M 3	0	0	Géodes			
39. L.M.	33	34	33			71	27	2		+	Pauvre	Riche	S M 1	+		Géodes	Hile		

	SPLENOGRAMME				MEDULLOGRAMME							BIOPSIE		RADIOGRAPHIE					REMARQUES
	Gr.	Er.	Ly.		Hémobl.	Gr.	E.	Ly.	Pl.	Dureté	Richesse	Richesse	Diag.	Bassin	Fémur	Crâne	Thorax	Colonne	
40. L.R.	44	11	44			70	30				Très pauvre	Très riche	S M 2	0	0	0	0		
41. L.M.Th.	34	44	19			75	16	7		+++	Pauvre	os trop dur		++	++	+	0	Colonne +	
42. B.S.	31	64			15 I	66	17	1	1	+++	Pauvre	Pauvre	S M 3	0	Epaiss. cortical	0	0		
43. G.A.	23	63	12		12 I	13	73	2			Pauvre	Pauvre	S M 3	0	0	0	0		
44. A.C.	33	26	41		4	61	32	3		+++	Pauvre	Pauvre	S M 3	+	+	+			
45. P.R.					1	64	35							0	0	0			
46. P.M.						70	15	13	2	++	Pauvre	Pauvre	S M 3	+	++	0			
47. B.L.	49	50	1		3	84	8	4	1	++	Pauvre			Décal.	Décal.	Lacunes	Hile		
48. D.F.						80	14	41	1					0	+	Lacunes	0		
49. M.C.				Méga ++						++	Pauvre	Pauvre	S M 3	0	0				
50. S.V.	23	37	40			66	17	15		++	Pauvre	Riche	S M 2	0	+	0	Hile	Rachis +	
51. S.C.	38	41	21			75	14	8		+	Pauvre	Riche	S M 2	+	+	0	0		
52. V.E.	30	70				83	12	2	3	+	Très pauvre								
53. L.L.	5	22	73		3	45	48	3	1	++	Très pauvre	Riche	S M 2		+	++	Hile		
54. H.A.						71	18	10			Peu riche			0	0	Epaiss. voute	Calc		
55. H.S.					1	30	61	7	2	+++						Micro géodes			
56. B.R.	15	44	41			43	57				Très riche	Riche	S M 1	0	0	0	Hile		
57. Z.H.	29	33			2	77	9	12		++	Pauvre	Fibreuse	S M 2	++	++		Vert. +		
58. B.H.					16 I	84	0			Peu dure	Très pauvre	Pauvre	S M 3	0	0	0			
59. D.C.	21	60	13		1	68	30	1		+	Pauvre								
60. C.J.	64	27	9		1	86	10	3		+++	Pauvre	Riche	S M 1			Micro géodes			Cancer sein

Vu, le Président de Thèse :
Professeur J.BERNARD.

Vu, le Doyen de la Faculte :
Professeur L. BINET.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

I - AUBERT (A). Les myéloses aleucémiques. Thèses Lyon, I939.

2 - BERNARD (H), RAMBERT (P), ZARA (M) et GADJOS (A). L'érythroblastose chronique de l'adulte (Panmyélose splénomégalique chronique). Sem. Hôp. Paris, 25, I8-25, I949.

3 - BERNARD (J). Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intra-médullaires de goudron. Thèse, Paris, I936.

4 - BERNARD (J). Maladies du sang. Flammarion, éditeur, I948.

5 - BERNARD (J). A propos de l'anémie de von Jaksch-Luzet. La nosologie actuelle. Le sang, I5, 425-437, I942-I943.

6 - BERNARD (J). Les anémies spléniques. In Encyclo. Médico-Chir. Le sang, I3.042, A I0.

7 - BLANCHETON (P). Les hémopathies benzoliques de type hyperplasique. Thèse Paris, I936.

8 - BOIDIN (L), BOUSSER (J) et DELZANT (O). Myélose décalcifiante et ostéo-sclérosante. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 77, I947.

9 - BOUSSER (J). Erythroblastoses, in Traité de Médecine, Masson éditeur, I2, 279, I948.

I0 - BOUSSER (J). Les érythroblastoses de l'adulte. Sem. Méd. Pratique, Novembre I948.

II - BOUSSER (J). Introduction à l'étude des splénomégalies myéloïdes. Le sang, 24, 9, 765-768, I953.

I2 - BOUSSER (J), ALBAHARY (C) et TARA (S). Aspects atypiques des hémopathies benzoliques. Arch. Mal. Prof. I3, 20, I952.

I3 - BOUSSER (J) et SAVOIE (J.C.). L'érythroblastose chronique de l'adulte. In Encyclo. Médico-Chir. : Les maladies du sang, I3 006, A 60 et A 70 (I3 pages).

I4 - BOUSSER (J) et SAVOIE (J.C.). Les splénomégalies myéloïdes de l'adulte. Le sang, 24, 9, 772-803, I953.

I5 - BOUVIER (H). Myélose aleucémique mégacaryocytaire. Thèse, Paris, I946.

I6 - CAZAL (P). Le syndrome d'irritation médullaire et son évolution vers l'aplasie. Le sang, I9, 527, I948.

I7 - CAZAL (P). Ostéomyélofibrose, Montpellier Médical, T LVIII, 2, 7, I960.

I8 - CHEVALIER (P). Les splénomégalies myéloïdes et leurs formes complexes. Le sang, 20, 97-II2, I949.

I9 - CHEVALLIER et UMDENSTOCK. Erythroblastose de l'adulte. Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire. Le sang, I6, 6I-80, I944.

20 - CROIZAT (P), GUICHARD (A), CREYSSEL (R) et NORMAND. A propos des réactions osseuses dans les myéloses aleucémiques. Le sang, 24, 804-8I9, I953.

2I - CROIZAT (P), REVOL (L), MOREL (P), MOURIQUAND (C) et DRAPIER (P). A propos de 42 cas de réticulomyélose aleucémique essentielle. Le sang, 5, 346, I958.

22 - DAMESHEK (W). Some speculations on myeloproliferative syndromes. Blood 6, 372, I95I.

23 - DAMESHEK (W), HENSHELL (H.H.) et VALENTINE. Valeur comparative et place à assigner à la trépanation et à la ponction pour la biopsie de la moelle sternale. Ann. of Int. Med. I937, n° 2.

24 - DECHAUME, CROIZAT, GUICHARD et GUINET. Myélose aleucémique ossifiante avec ostéosclérose. Lyon Médical, I66-I73, I94I.

25 - DENOYEL. La myélose ostéomalacique. Thèse Lyon, I953.

26 - DRAPIER. La myélose aleucémique : ostéo-fibro-réticulomyélose. (A propos de 42 observations). Thèse Lyon, I957.

27 - FAVRE (M), CROIZAT (P) et GUICHARD (A). La myélose aleucémique mégacaryocytaire. Annales de Médecine, 35, 5-43, Janvier I934.

28 - FRUHLING (L), MAURER (C) et ROGER (S). Forme hémorragipare aiguë thrombopénique de la myélose aleucémique mégacaryocytaire. Le sang, 24, 62-70, I953.

29 - Di GUGLIELMO (G). Fisiopatologia splenica nell' osteomyelo-sclerosis, Acta Med. Patav. I4, 3, 355-364, July-Sept. I954.

30 - Di GUGLIELMO (G). La panmyélose hyperplasique chronique. Le sang, 2I, 405-408, I950.

3I - ISCH-WAHL (P) et STORTI (E.D.). Un cas de leucémie à polynucléaires suivi pendant six ans. Le sang, 2, 539, I937.

32 - KERNEIS (J.P.) et SAVOIE (J.C.). L'ostéomyélosclérose et les réactions de la substance osseuse dans la splénomégalie myéloïde de l'adulte. Le sang, 24, 833-849, I953.

33 - MARCHAL (G), BEAU (H), DUHAMEL (G) et TOULOUSE (J.). Association de tuberculose dans un cas cas de métaplasie myéloïde avec ostéosclérose ; rôle étiologique du benzol. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 70, (2I-23), 826-83I, I954.

34 - MARCHAL (G), MALLET (L), BEAU (H), DUHAMEL (G.). Sur les transformations érythromyéloïdes de l'érythrémie de Vaquez. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 70, (2I-23), 822-826, I954.

35 - MARCHAL (G), CHAMBON (M) et BRETON (P). Sur un cas d'érythrémie avec leucémie aiguë terminale. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 37, 65I-657, I960.

36 - MEEUS-BITH (L), BOIRON (M), PAOLETTI (C), CHRISTOL (D), TUBIANA (M) et BOUSSER (J). Contribution à l'étude des splénomégalies myéloïdes avec myélofibrose. Etude par le fer et le chrome radioactif. Rev. d'Hémat. I2, 4, pp. 445-47I, I957.

37 - OLMER (J) et PAILLAS (J.E.). A propos des myéloses aleucémiques. Splénomégalie myéloïde avec anémie érythroblastémie et myélémie. Le sang 9, I, 90-95, I935.

38 - REVOL (L). La myélose hyperthrombocytaire (thrombocythémie hémorragique). Le sang, 2I, 409-423, I950.

39 - TSEVERINIS (H), THUILLIEZ (A.C.) et PANAS (G). Anémie érythroblastique avec ostéosclérose chez un tuberculeux pulmonaire. Le sang, 22, 78-84, I95I.

40 - WAITZ (R). La moelle osseuse dans les splénomégalies myélocytaires, érythroblastiques et mégacaryocytaires de l'adulte. Le sang, 24, 820-832, I953.

4I - WAITZ (R) et WARTER (J). Contribution à l'étude des myéloses aleucémiques. Splénomégalie myéloïde, érythroblastique, et mégacaryocytaire : mégacaryocytose et sclérose de la moelle osseuse ; splénectomie. Annales de Médecine, 44, 344-364, I938.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9[illegible]